

Über die Darstellung aminomethylierter Thiokohlensäureester

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Hans-Hartwig Otto
aus Münster/Westf.

Marburg/Lahn 1966

Über die Darstellung aminomethylierter Thiokohlensäureester

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Hans-Hartwig Otto

aus Münster/Westf.

Marburg/Lahn 1966



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am 7. Okt. 1966

Tag der mündlichen Prüfung am 5. Nov. 1966

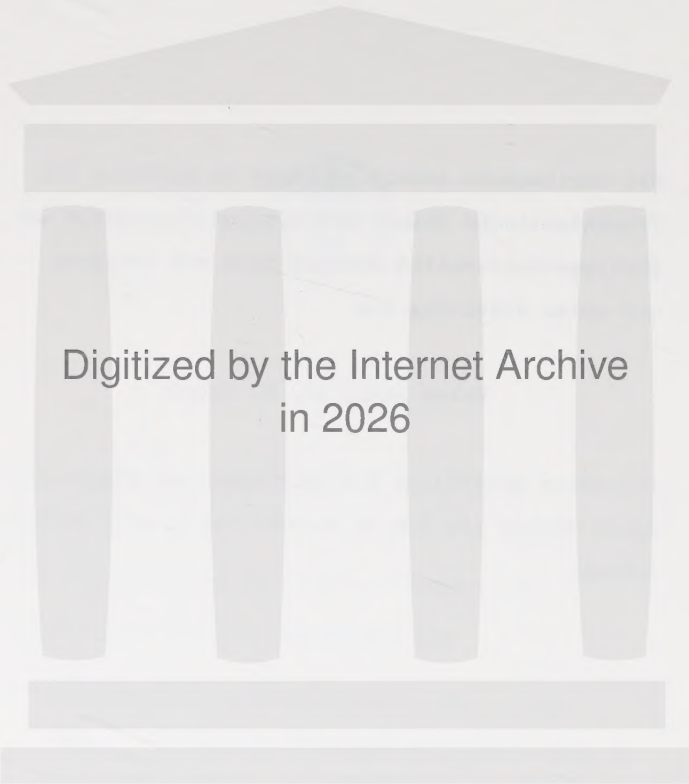
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Dimroth

Die vorliegende Arbeit entstand im Institut für
Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn auf Anregung
und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. H. Böhme.

Für seine großzügige Unterstützung und vielseitige
Hilfe möchte ich ihm an dieser Stelle sehr herzlich
danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0033

Inhalt

<u>T h e o r e t i s c h e r T e i l</u>	Seite
<u>0. Einleitung</u>	13
<u>1. Aminomethylierte Xanthogensäure-ester</u>	
1.0. N,O-Acetale u. Schwefelkohlenstoff	16
1.A. Xanthogenate u. N-Chlormethyl-amine	19
1.B. Hydroxymethyl-xanthogensäure-ester	25
1.B.1. Darstellung	25
1.B.2. Umsetzung mit sekundären Aminen	28
1.C. N,N-disubstituierte Ammonium-xanthogenate	29
1.C.1. Darstellung	33
1.C.2. Umsetzung mit Formaldehyd	36
1.D. N-Hydroxymethyl-amine u. Xanthogensäure	38
1.E. Übersicht der dargestellten Verbindungen	41
<u>2. Aminomethylierte Trithiokohlensäure-ester</u>	
2.0. Aliphatische Trithiokohlensäure-halbestersalze	44
2.0.1. Darstellung	44
2.0.2. Umsetzung mit N-Chlormethyl-aminen	46
2.0.3. Umsetzung mit N-Chlormethyl-imiden (incl. Mono- und Dithio-kohlensäure-derivate)	50
2.0.4. Umsetzung mit Chlormethyl-äthyl-sulfid	58
2.0.5. Umsetzung mit Chlormethyl-äthyl-äther	60
2.A. Aromatische Trithiokohlensäure-halbestersalze	62
2.A.1. Darstellung	62
2.A.2. Umsetzung mit N-Chlormethyl-aminen	66
2.B. Hydroxymethyl-trithiokohlensäure-ester	68

	Seite
2.B.1. Darstellung	68
2.B.2. Umsetzung mit sek. Aminen	70
<u>3. Aminomethylierte Monothiokohlensäure-ester</u>	
3.0. N,O-Acetale (u.Aminale) u. Kohlenoxysulfid	73
3.A. Bendersches Salz u. N-Chlormethyl-amin	75
3.B. S-Hydroxymethyl-monothiokohlensäure-ester	77
<u>4. Zusammenfassung</u>	78

P r a k t i s c h e r T e i l

1.0. Umsetzungen von N,O-Acetalen mit Schwefelkohlenstoff	83
N.N.Dibenzylaminomethyl-benzyl-äther	84
1.A. Diäthylaminomethyl-äthylxanthogensäure-ester	85
Piperidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester	85
Morpholinomethyl-äthylxanthogensäure-ester	86
Pyrrolidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester	87
Morpholinomethyl-isopropylxanthogensäure-ester	88
Piperidinomethyl-propylxanthogensäure-ester	88
Piperidinomethyl-butylxanthogensäure-ester	89
Piperidinomethyl-isopropylxanthogensäure-ester	89
Diäthylaminomethyl-propylxanthogensäure-ester	90
1.B.1. Hydroxymethyl-propylxanthogensäure-ester	90
Hydroxymethyl-isopropylxanthogensäure-ester	91
Hydroxymethyl-butylxanthogensäure-ester	92

	Seite
1.B.2. Diäthylaminomethyl-äthylxanthogensäure-ester	92
Pyrrolidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester	93
Morpholinomethyl-propylxanthogensäure-ester	93
Morpholinomethyl-isopropylxanthogensäure-ester	94
Diäthylaminomethyl-isopropylxanthogensäure-ester	94
Morpholinomethyl-butylxanthogensäure-ester	95
1.C.1. Morpholinium-äthylxanthogenat	96
N-(Äthoxy-thioformyl)-morpholin	96
Morpholinium-isopropylxanthogenat	97
N-(Isopropoxy-thioformyl)-morpholin	97
Morpholinium-äthyl-trithiokarbonat	98
N-(Äthylmercapto-thioformyl)-morpholin	98
1.C.2. Morpholinomethyl-äthylxanthogensäure-ester	99
Piperidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester	100
1.D. Umsetzung von N-Hydroxymethyl-piperidin mit Äthylxanthogensäure	100
2.O.1. Allgemeine Darstellung von K-alkyl-trithiokarbonaten	101
2.O.2. Piperidinomethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester	101
Morpholinomethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester	102
Morpholinomethyl-äthyl-sulfid	103
Morpholinomethyl-benzyltrithiokohlensäure-ester	103
Piperidinomethyl-methyl-sulfid	104
Morpholinomethyl-butyl-sulfid	105
Morpholinomethyl-butyltrithiokohlensäure-ester	106

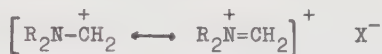
2.0.3. Phthalimidomethyl-äthyl-trithiokohlensäure- ester	107
Phthalimidomethyl-butyl-trithiokohlensäure- ester	108
Phthalimidomethyl-propyl-trithiokohlen- säure-ester	109
Phthalimidomethyl-äthylxanthogensäure-ester	109
Phthalimidomethyl-methylxanthogensäure-ester	110
S-Phthalimidomethyl-O-äthyl-monothiokohlen- säure-ester	111
N-Chlormethyl-isatin	111
(Isatino-N-methyl)-äthyl-trithiokohlensäure- ester	112
(Isatino-N-methyl)-methylxanthogensäure-ester	113
(Isatino-N-methyl)-äthylxanthogensäure-ester	113
S-(Isatino-N-methyl)-O-äthyl-monothiokohlen- säure-ester	114
2.0.4. Äthylmercaptomethyl-äthyl-trithiokohlen- säure-ester	114
Äthylmercaptomethyl-äthylxanthogensäure-ester	115
2.0.5. Äthoxymethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester	116
Äthoxymethyl-äthylxanthogensäure-ester	116
2.A.1. Kalium-phenyl-trithiokarbonat	117
Natrium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat	118
Kalium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat	119
Kalium-p-tolyl-trithiokarbonat	120
2.A.2. Umsetzung von Kalium-phenyl-trithiokarbonat mit N-Chlormethyl-diäthylamin	120
Umsetzung von Kalium-p-tolyl-trithiokarbonat mit N-Chlormethyl-morpholin	121
mit N-Chlormethyl-diäthylamin	122

Umsetzung von Kalium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat	
mit N-Chlormethyl-diäthylamin	122
mit N-Chlormethyl-morpholin	123
Umsetzung von Triäthylammonium-p-tolyl-trithiokarbonat mit N-Chlormethyl-morpholin	123
2.B.1. Hydroxymethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester	124
Hydroxymethyl-propyl-trithiokohlensäure-ester	125
Hydroxymethyl-butyl-trithiokohlensäure-ester	125
Hydroxymethyl-benzyl-trithiokohlensäure-ester	126
2.B.2. Umsetzung von Hydroxymethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester mit Diäthylamin	126
Morpholinomethyl-benzyl-trithiokohlensäure-ester	128
Morpholinomethyl-benzyl-sulfid	129
3.O. Bis-piperidino-methan u. Kohlenoxysulfid	129
Bis-diäthylamino-methan u. Kohlenoxysulfid	129
Äthoxymethyl-morpholin u. Kohlenoxysulfid	130
3.A. S-Morpholinomethyl-O-äthyl-monothiokohlensäure-ester	130
3.B. Versuch der Darstellung des S-Hydroxymethyl-O-äthyl-monothiokohlensäure-esters	131

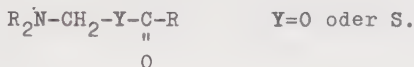
Theoretischer Teil

0. Einleitung

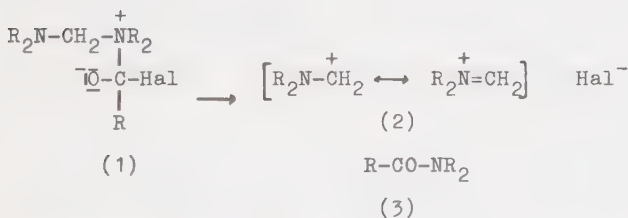
Wie H. Böhme und Mitarbeiter in einer Reihe von Arbeiten zeigen konnten, lassen sich α -substituierte Amine in zwei Gruppen einteilen:
salzartige Verbindungen, deren Kation durch eine Carbonium-Immonium - Mesomerie stabilisiert ist



und homöopolare Verbindungen



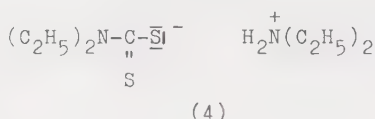
Beide Verbindungstypen lassen sich unter anderem aus Aminen herstellen, indem man mit den entsprechenden Reagenzien umsetzt. Als Reaktionsmechanismus ist der Angriff eines Kryptokations am freien Elektronenpaar des Stickstoffs anzunehmen, wobei z. B. im Falle der Spaltung mit Acylhalogeniden¹⁾ folgendes Primäraddukt angenommen werden kann (1), welches sich unter Abspaltung eines



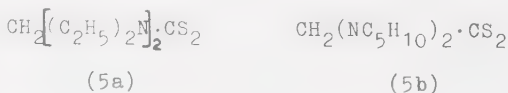
1) H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

Carbonium - Immonium - Kations (2) und eines Halogenanions zum Säureamid (3) stabilisiert.

Nach einem ähnlichen Mechanismus läßt sich die von A. Ehrenberg²⁾ 1887 erstmalig durchgeführte Reaktion von Aminen mit Schwefelkohlenstoff erklären. Er versetzte dazu Bis-diäthylamino-methan mit Schwefelkohlenstoff. Bei Gegenwart von Wasser entstand aus dem durch Hydrolyse des Amins freigesetzten sekundären Amin und Schwefelkohlenstoff das Diäthylammoniumsalz der N.N.Diäthylthiocarbaminsäure (4).

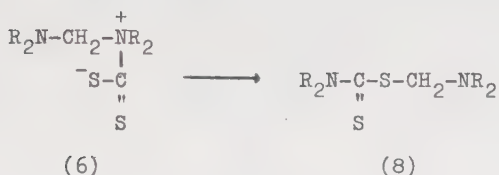


Wurde die Umsetzung jedoch unter völligem Wasserausschluß durchgeführt, so erhielt er eine gelbliche Flüssigkeit, die sich bei der Destillation (Sdp.₁₃=130-140° C) zersetzte. Diese formulierte er als Doppelverbindung mit Schwefelkohlenstoff (5a). Ein entsprechendes Produkt (5b), Schmp. 58° C, konnte er beim Versetzen von Bis-piperidinomethan mit Schwefelkohlenstoff erhalten. Die Struktur



2) A. Ehrenberg, J.prakt.Chem. (2) 36, 117 (1887)

dieser Verbindungen wurde erst 1949 durch Arbeiten von R.A. Donia³⁾ aufgeklärt. Er fand, daß der Schwefelkohlenstoff zwischen Stickstoff und Methylengruppe eingeschoben wird, wobei aminomethylierte Derivate von Dithiocarbamidsäuren (8) entstehen. Auf Grund der leichten Polarisierbarkeit einer C=S Bindung im Schwefelkohlenstoff erscheint es sinnvoll, als ersten Schritt der Reaktion den Angriff an einem der beiden tertiären Stickstoffe zu formulieren (6). Zur Stabilisierung spaltet sich das



Carbonium - Immonium- Kation jedoch nicht ab wie bei der Umsetzung mit Acylhalogeniden, sondern es wandert an den negativierten Schwefel, so daß Verbindungen vom Typ (8) entstehen⁴⁾. Diese fallen zum Teil beim Zusammengeben der Komponenten in alkoholischer Lösung bei 0° C als feste Produkte aus und sind in einer Zahl von Arbeiten und Patenten⁵⁾ beschrieben worden, da sie als Vulkanisationsbeschleuniger und Fungicide teilweise technische Verwendung finden.

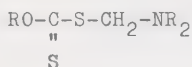
3) R.A.Donia et al. J.org.Chemistry 14, 952 (1949)

4) vgl. N.Kreutzkamp u. H.Y.Oei Dtsch.Apotheker-Ztg.
104, 1387 (1964)

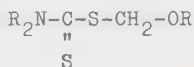
5) H. Hellmann-G. Opitz α -Aminoalkylierung Weinheim 1960
S.226 (dort Patente)

1.0. N,O-Acetale und Schwefelkohlenstoff

Da sich auch α -Dialkylaminoäther (N,O-Acetale) (7) mit Acylhalogeniden zu α -halogenierten Aminen und Carbon-säureestern umsetzen lassen¹⁾, liegt die Vermutung nahe, daß diese Verbindungen auch mit Schwefelkohlenstoff zu analogen Produkten reagieren. Es sollten dann entweder S-Dialkylaminomethyl-derivate von Xanthogensäuren (9) entstehen oder S-Alkoxymethyl-derivate von N-substituier-ten Dithiocarbamidsäuren^{5a)} (10), je nachdem, ob der An-griff des Schwefelkohlenstoffs am Stickstoff oder



(9)

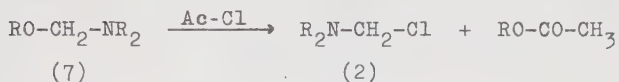
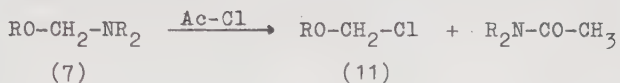


(10)

Sauerstoff erfolgt. Denn auch bei der Spaltung von N,O-Acetalen bestehen theoretisch zwei Möglichkeiten für den Angriff des Kryptokations. Falls es am Stickstoff angreift, sollte man Säureamide und α -halogenierte Äther (11) erhalten, beim Angriff am Sauerstoff jedoch α -halogenierte Amine (2) und Ester. Wie neuere Unter-

5a) M.Hunt US Pat. 2 396 789 vom 19.3.1946 vgl. C.A. 40, 3772,8(1946) beschreibt die Umsetzung von Natrium-N.N.dimethyl-dithiocarbaminat mit Chlormethyl-butyl-äther zu Butoxymethyl-N.N.dimethyl-dithiocarbamid-säure-ester (Typ 10). Dieser Verbindungstyp ist also im Gegensatz zu (9) bereits bekannt.

suchungen⁶⁾ zeigen, kommen beide Möglichkeiten vor;



die Bildung von α -halogenierten Aminen scheint jedoch bevorzugt zu sein, d. h. der Angriff erfolgt am Sauerstoff leichter (evtl. schneller) als am Stickstoff. Das ist auf Grund der größeren Elektronegativität des Sauerstoffs auch verständlich⁷⁾. Ebenso sollte man also bei der Umsetzung von N,O-Acetalen mit Schwefelkohlenstoff in erster Linie die Produkte erwarten, bei denen der Schwefelkohlenstoff am Sauerstoff angreift, also aminomethylierte Xanthogensäureester (9).

Ich versetzte nun zunächst eine Reihe von N,O-Acetalen in äthanolischer Lösung mit Schwefelkohlenstoff analog den Aminen⁸⁾, konnte jedoch keine festen Produkte isolieren. Zwar trat teilweise eine intensive Gelbfärbung der Reaktionsmischungen auf, welche eine Umsetzung vermuten ließ, aber auch die Destillation unter vermindertem Druck (12 und 0,01 Torr) lieferte nur die Ausgangsprodukte zurück. Daraufhin wandelte ich die Reaktions-

6) H.Böhme u. K.Osmers unveröffentlicht

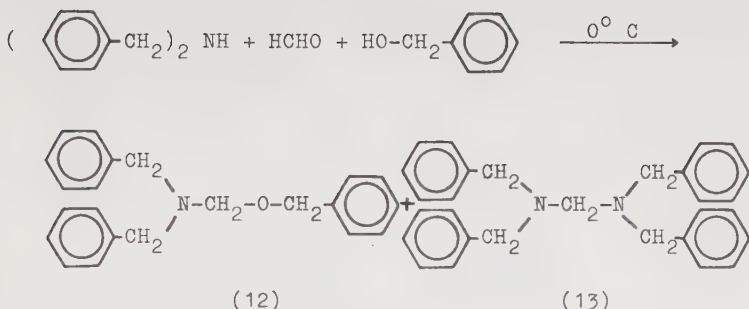
7) L.Pauling, Die Natur der chemischen Bindung
Weinheim 1962 S. 89

8) M.Bөгemann in Houben-Weyl-Müller Methoden d.org.Chemie
4.Auflage Stuttgart 1955 Band 9 S.843

bedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Druck) nacheinander ab, in der Hoffnung, so zu Umsetzungsprodukten zu gelangen. Ich verwendete zunächst Schwefelkohlenstoff im Überschuß und erwärmte die Reaktionsmischungen einige Zeit am Rückflußkühler. Um ein Entweichen des Schwefelkohlenstoffs zu verhindern, wurden die Versuche teilweise im Glasautoklaven bei Temperaturen bis 90°C (Wasserbad) durchgeführt. Auch durch Variation der Lösungsmittel (Ligroin, Äther, Dimethylformamid und Acetonitril) wurden keine anderen Ergebnisse erzielt. In allen Fällen lieferte die Destillation die eingesetzten N,O-Acetale beinahe quantitativ zurück. Schließlich arbeitete ich im Autoklaven unter Stickstoff und bei Temperaturen von 100 bis 120°C . Dabei konnte ich nur noch nicht definierbare, dunkelbraune schmierige Produkte erzielen, die wahrscheinlich durch Zersetzungs- und Polymerisationsreaktionen entstanden waren.

Auch der Versuch, durch wesentliche Vergrößerung des Moleküls doch noch zu kristallinen Reaktionsprodukten zu gelangen, schlug fehl. Ich verwendete dazu den bisher nicht beschriebenen N,N-Dibenzylaminomethyl-benzyläther (12), den ich durch Umsetzung von Dibenzylamin, Formaldehyd und Benzylalkohol neben dem von H.Böhme^{8a)} beschriebenen Bis-dibenzylamino-methan (13) erhielt.

8a) H. Bohme, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges.
287, 198 (1954)



Auf Grund dieser Ergebnisse vermutete ich, daß sich zwischen den Ausgangs- und dem oder den Reaktionsprodukten ein Gleichgewicht einstellt, welches beim Destillieren wieder zum Ausgangsprodukt verschoben wird. Ich versuchte daher, die gewünschten Dialkylaminomethyl-ester (9) der Xanthogensäuren auf anderen Wegen zu erhalten.

1.A. Xanthogenate und N-Chlormethyl-amine

Umsetzungen von Xanthogenaten (14) mit Halogenverbindungen zu Diestern der Dithiokohlensäure (15) sind schon lange bekannt. So beschreibt Salomon⁹⁾ 1873 ihre Kondensation mit Alkylhalogeniden in methanolischer Lösung. Wie Tschugaeff¹⁰⁾ später zeigen konnte, lassen sich die

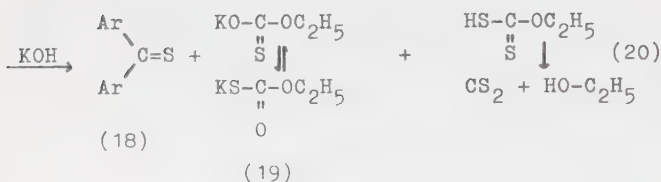
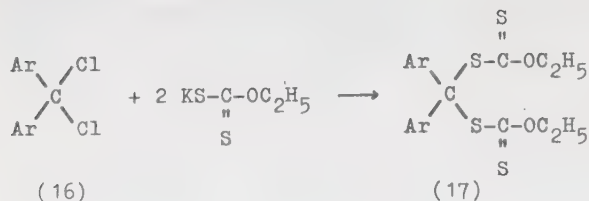


gleichen Umsetzungen auch in weniger polaren Lösungs-

9) F. Salomon, J. prakt. Chem. (2) 8, 117 (1873)

10) L. Tschugaeff, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 3332 (1899)

mitteln wie Toluol oder Äther mit guten Ausbeuten schon bei Zimmertemperatur durchführen. Mit geminalen Dihalogenverbindungen (16) erhält man nach Schönberg und Frese¹¹⁾ Dixanthogenylmethane (17), die sich leicht zu Thioketonen (18), Benderschem Salz (19) und Xanthogensäuren (20)



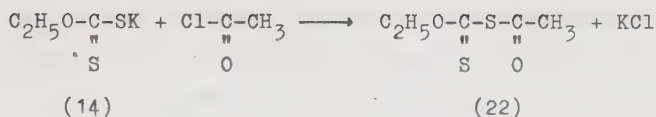
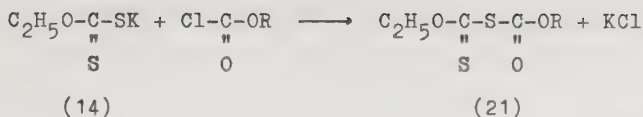
spalten lassen.

Auch mit den reaktionsfähigeren Säurehalogeniden erfolgt glatte Umsetzung, wobei gemischte Anhydride erhalten werden. Als Beispiele seien die Umsetzungen mit Chlorameisensäureester¹²⁾ und Acetylchlorid¹³⁾ angeführt.

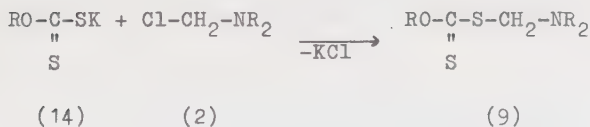
11) A.Schönberg u. E.Frese, Angew.Chem. 76, 98 (1964)

12) B.Holmberg, J.prakt.Chem. (2) 71, 264 (1905)

13) O.W.Willcox, J.Amer.chem.Soc. 28, 1032 (1906)



Es lag daher für mich der Versuch nahe, Xanthogenate mit den von H.Böhme und Mitarbeitern¹⁴⁾ erstmals isolierten, wesentlich reaktionsfähigeren α -halogenierten Aminen (2) umzusetzen, da mit diesen die gesuchten Xanthogensäurederivate (9) entstehen müßten.



Da α -halogenierte Amine (2) jedoch sehr hydrolyseempfindlich sind, mußten die Umsetzungen in einem inerten, völlig wasserfreien Lösungsmittel durchgeführt werden. Als geeignet erwiesen sich Ligroin und Äther. Trotz der Unlöslichkeit beider Ausgangsstoffe in den genannten Lösungsmitteln sind die Ausbeuten bei Reaktionszeiten zwischen 30 Minuten und 5 Stunden zufriedenstellend.

14) H.Böhme, E.Mundlos u. O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2003 (1957)

In Acetonitril und Dimethylformamid, in denen beide Reaktionspartner teilweise löslich sind, erzielte ich wesentlich schlechtere Ausbeuten.

Für die Darstellung der benötigten N-Chlormethylamine (2) boten sich verschiedene Möglichkeiten an^{1) 14-16)}. Da die von K.Hartke¹⁾ entwickelte Methode der Aminoal-spaltung mit Acetylchlorid in Äther unter Stickstoff bei geringem apparativen Aufwand die N-Chlormethylamine sehr sauber und in guter Ausbeute liefert, wendete ich diese an. Die so dargestellten α -halogenierten Amine gab ich sofort zu einer Suspension des Xanthogenats in Ligroin oder Äther. Zur Verbesserung der Ausbeuten empfahl es sich, das Xanthogenat vorher gut über Phosphor-pentoxid im Vakuum zu trocknen, und die Lösungsmittel durch Destillation über Kaliumhydroxid bzw. Natrium weitgehendst wasserfrei zu machen. Nach Beendigung der Reaktion, welche ich leicht an der Gelbfärbung des Lösungsmittels und Verringerung des Niederschlages erkennen konnte, wurde vom gebildeten Kaliumchlorid abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur entfernt, und das zurückbleibende, gelbe Öl im Feinvakuum rektifiziert. Auf diese Weise konnten die bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Dialkylaminomethylester von verschiedenen Xanthogensäuren (9) in Ausbeuten von 50-80 % der Theorie erhalten werden.

15) H.Böhme, W.Lehners u. G.Keitzer, Chem.Ber.91, 340 (1958)
16) H.Böhme, u. H.Ellenberg, Chem.Ber.92, 2976 (1959)

Bei sämtlichen Substanzen handelt es sich um stark lichtbrechende, gelbe, unangenehm riechende Flüssigkeiten, die sich nur im Feinvakuum ($<0,1$ Torr) unzersetzt destillieren lassen. Beim Versuch der Destillation unter höheren Drucken (12 Torr) zersetzen sie sich unter Schwefelkohlenstoffabspaltung und man erhält N,O-Acetale. Die Verbindungen wurden durch Brechungsindex und Siedepunkt sowie durch quantitative Elementaranalyse, IR- und UV-Spektren charakterisiert. Die IR-Spektren zeigen alle neben den für die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste typischen Absorptionen eine starke Bande im Bereich zwischen 1020 und 1070 cm^{-1} ($9,3 - 9,8\text{ }\mu$), welche nach Little¹⁷⁾ der S=C-Bindung zuzuordnen ist. Abbildung 1 zeigt als Beispiel das IR-Spektrum des Diäthylaminomethyl-isopropylxanthogen-säure-esters (9h).

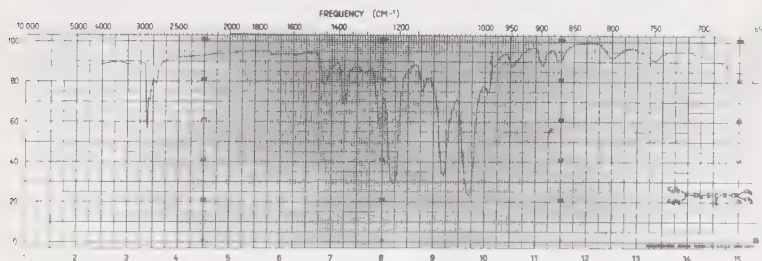


Abb. 1

IR-Spektrum des Diäthylaminomethyl-isopropylxanthogen-säure-esters (9h) (Film)

17) L.H.Little, G.W.Poling u. J.Leja Canad.J.Chem.
39, 1783 (1961)

Die Absorptionskurven im sichtbaren und UV-Bereich zeigen im allgemeinen drei Absorptionsmaxima: 1. bei etwa 365 nm, 2. bei 300-305 nm und 3. um 230 nm. Diese Angaben beziehen sich auf die Messung in Methanol. In Cyclohexan liegen alle drei Maxima weiter im Kurzwelligen, wobei das Hauptmaximum 2 am weitesten verschoben ist

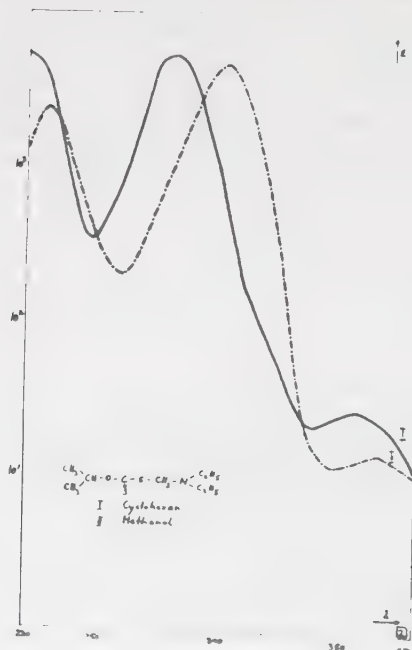


Abb. 2

UV-Spektrum des Diäthylaminomethyl-isopropylxanthogensäure-esters (9h) (Cyclohexan/Methanol)

und zwar um etwa 20 nm. Die Abbildung 2 zeigt das Spektrum des Diäthylaminomethyl-isopropylxanthogensäure-

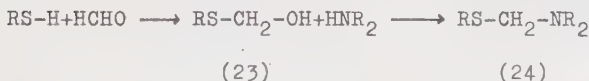
esters (9h) in Cyclohexan und in Methanol. Die geschil-
derte Verschiebung ist deutlich zu erkennen.

Eine Übersicht über die einzelnen Verbindungen mit
ihren physikalischen Konstanten findet sich auf Seite 42.

1.B. Hydroxymethyl-xanthogensäure-ester

1.B.1. Darstellung

Werden Mercaptane oder Thiophenole mit Formaldehyd
umgesetzt, so erhält man relativ beständige Halbmer-
captale¹⁸⁾ (23), die sich mit sekundären Aminen in
N,S-Acetale (24) überführen lassen.



Eine analoge Reaktion von Thiocarbonsäuren beschreiben
H.Böhme und Mitarbeiter¹⁹⁾. Sie haben Thiocarbonsäuren
mit Paraformaldehyd umgesetzt und dabei Hydroxymethyl-
acyl-sulfide (25) erhalten.

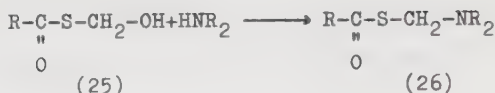


Auch diese Halbmercaptale lassen sich leicht mit sekun-
dären Aminen kondensieren, wobei Acylmercaptopmethyl-

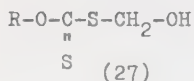
18) H.Böhme u. H.P.Teltz, Liebigs Ann.Chem. 620, 1 (1959)

19) H.Böhme, H.Bezzenberger, M.Clement, A.Dick, E.Nürnberg
u. W.Schlephack, Liebigs Ann.Chem. 623, 92 (1959)

dialkylamine (26) entstehen²⁰⁾.



Es schien mir daher möglich zu sein, Dialkylamino-methyl-xanthogensäure-ester (9) ebenfalls durch Kondensation eines sekundären Amins mit einer Hydroxymethylverbindung darzustellen. Die dazu erforderlichen Hydroxymethyl-xanthogensäure-ester (27) waren bisher in der



- a) R = C₂H₅
- b) R = C₃H₇
- c) R = i-C₃H₇
- d) R = C₄H₉

Literatur noch nicht beschrieben. Ihre Darstellung aus freien Xanthogensäuren (28) und Formaldehyd ist direkt

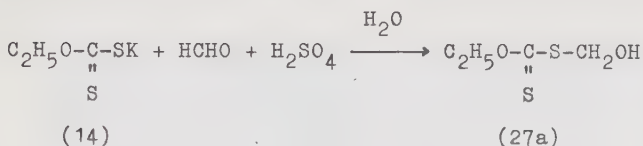


nur schwer möglich, da die Darstellung der Xanthogensäuren (28) ihrer Unbeständigkeit wegen Schwierigkeiten bereitet. Während ich noch nach einem brauchbaren Syntheseweg suchte, erschien eine Arbeit von Thumm und Tryon²¹⁾,

²⁰⁾ H. Böhme, E. Kärnberg u. W. Schleppeack, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 292, 585 (1959)

²¹⁾ R. A. Thumm u. S. Tryon, J. Org. Chemistry 29, 2999 (1964)

die den Hydroxymethyl-äthylxanthogensäure-ester (27a) durch Umsetzung des Kaliumäthyl-xanthogenats mit wässriger Formaldehydlösung und Schwefelsäure erhalten haben.



Damit war mir eine brauchbare Synthese gegeben, die sich ohne Schwierigkeiten auch auf andere Xanthogenate übertragen ließ. Thumm und Tryon haben die Verbindung (27a) im Feinvakuum destillieren können. Dies gelang bei den von mir hergestellten höheren Homologen jedoch nicht. Der Hauptteil der Substanzen zersetzte sich unter Formaldehyd- und Schwefelkohlenstoffabspaltung, und ich konnte nur sehr wenig unzersetztes Produkt isolieren. So hatte es auch keinen Zweck, die rohen Produkte zur quantitativen Elementaranalyse zu geben. Die erhaltenen Werte waren bis auf wenige Ausnahmen zu ungenau. Anhand der aufgenommenen IR-Spektren und der weiteren Umsetzungen konnte ich ihre Struktur als Oxymethylverbindungen eindeutig nachweisen. Sämtliche Spektren zeigen eine starke Absorptionsbande bei 3400 cm^{-1} (etwa $2.9\text{ }\mu$), welche für Hydroxylgruppen mit intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen charakteristisch ist²²⁾. Außerdem zeigen sie eine starke Bande zwischen 1020 und 1070 cm^{-1}

22) K.Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Tokyo 1962 S.30

(9.3-9.8 μ), welche der C=S Gruppe in Dithiokohlensäure-derivaten zuzuordnen ist¹⁷⁾. Abbildung 3 zeigt das Spektrum des Hydroxymethyl-isopropylxanthogensäure-esters (27c).

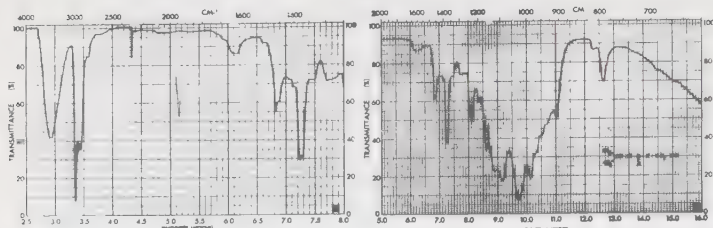


Abb. 3

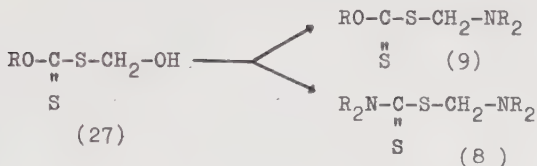
IR-Spektrum des Hydroxymethyl-isopropylxanthogensäure-esters (27c) (Film)

Im Ultravioletspektrum zeigen die Substanzen eine starke Absorptionsbande bei 276 nm (Cyclohexan).

1.B.2. Umsetzung mit sekundären Aminen

Zur Umsetzung mit sekundären Aminen löste ich die Hydroxymethylverbindungen (27) in über Natrium destilliertem Äther und gab etwas geglühtes Natriumsulfat hinzu, um das bei der Kondensation frei werdende Wasser zu binden. Dann wurde auf -5°C abgekühlt und das sekundäre Amin, ebenfalls in Äther gelöst, unter Rühren langsam zugetropft. Dabei muß eine Erwärmung nach Möglichkeit vermieden werden, da bei höherer Temperatur das Amin nicht nur an der Hydroxymethylgruppe angreift, sondern

auch ein Austausch der Alkoxygruppe unter Amidbildung eintritt.



Nach Filtrieren und Entfernen des Äthers wurden durch Destillation im Feinvakuum die Dialkylaminomethyl-xanthogensäure-ester (9) erhalten, die durch Siedepunkt, Brechungsindex, IR- und UV-Spektren, sowie quantitative Elementaranalyse identifiziert werden konnten. Die so erhaltenen Verbindungen sind mit denen aus α -halogenierten Aminen und Xanthogenaten völlig identisch.

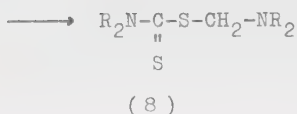
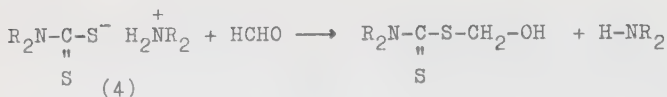
1.C. N.N.-disubstituierte Ammonium-xanthogenate

Gibt man zu der Lösung eines sekundären Amins in Äther sehr vorsichtig und unter Kühlung Schwefelkohlenstoff, so fallen die Salze der Dithiocarbamidsäuren (4) beinahe quantitativ aus²³⁾.



23) E.E.Reid, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur
Vol.IV S.219ff New York 1962

Diese Salze lassen sich beim Versetzen mit wässriger Formaldehydlösung leicht in Dialkylaminomethyl-dithiocarbamidsäurederivate () überführen³⁾.



Diese Reaktion veranlaßte mich, die Darstellung der Dialkylaminomethyl-xanthogensäure-ester (9) auf einem ähnlichen Wege zu versuchen. Die Umsetzung sollte folgendermaßen verlaufen:

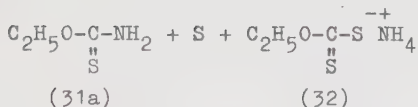
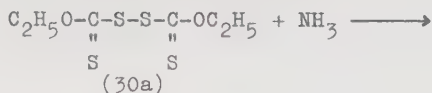


Jedoch fand ich in der Literatur nur sehr spärliche Angaben über N-substituierte Ammoniumsalze von Xanthogensäuren. H. Debus²⁴⁾ und später E. Mylius²⁵⁾ beschreiben, daß bei der Umsetzung von Bis-äthyl-xanthogen (30a) mit alkoholischem Ammoniak neben Xanthogenamid (31a) auch Ammonium-xanthogenat (32) entsteht. Die gleiche

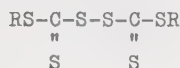
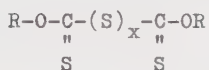
²⁴⁾ H. Debus, Liebigs Ann. Chem. 72, 8 (1850)

²⁵⁾ E. Mylius, Ber. dtsch. chem. Ges. 5, 976 (1872)

Reaktion ist später noch von anderen Autoren wiederholt



worden²⁶⁾²⁷⁾ und zum Teil auch auf Bis(alkoxy-thioformyl)-tri- und tetra-sulfide (33) sowie auf Bis(alkylmercapto-thioformyl)-disulfide (34) übertragen worden.



(30)x=2

(34) a) R=C₂H₅

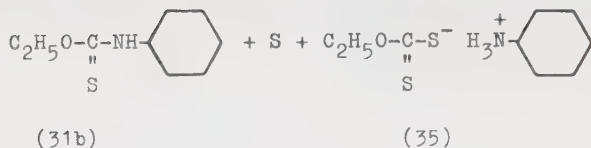
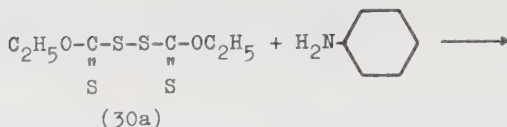
(33)x=3 oder 4

Primäre oder sekundäre Amine wurden jedoch zur Spaltung der Sulfide (30), (33) und (34) nicht eingesetzt, bis auf einen Fall, in dem Cyclohexylamin verwendet wurde. Alliger und Mitarbeiter²⁸⁾ geben 1949 an, daß sie bei der Darstellung von N-Cyclohexyl-xanthogenamid (31b) ein zum Teil wasserlösliches Produkt erhalten haben, bei dem es sich um eine Mischung von N-Cyclohexyl-ammonium-xanthogenat (35) und Schwefel handelte.

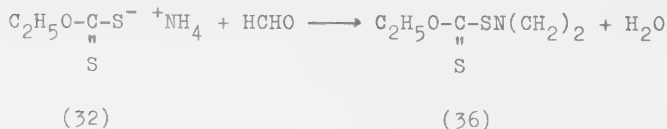
26) M.W.Johnson, Liebigs Ann.Chem. 84, 336 (1852)

27) D.Twiss, J.Amer.chem.Soc. 49, 493 (1927)

28) G.Alliger, E.P.Smith, E.L.Carr u. H.P.Stevens, J.org.Chemistry 14, 962 (1949)



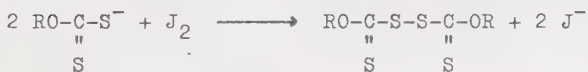
Demzufolge waren auch fast keinerlei Angaben über die Umsetzung der Ammoniumsalze mit Formaldehyd zu finden, bis auf die Reaktion des Ammoniumxanthogenats (32), die T.G.Levi²⁹⁾ zu Beginn der dreißiger Jahre durchgeführt hat. Er erhielt dabei ein strohgelbes zähes Harz, für das er auf Grund der Analysenergebnisse die Struktur eines Bismethylen-ammonium-xanthogenats (36) mit folgender schlecht verständlicher Formel annimmt. Vgl. dazu auch 4).



29) T.G.Levi, Gazz.chim.ital. 61, 665 (1931)

1.C.1. Darstellung

Ich stellte nun zunächst einige N.N.-disubstituierte Ammoniumxanthogenate dar, indem ich die entsprechenden Bis(alkoxy-thioformyl)-disulfide (30) in absolutem Äther löste und bei einer Temperatur von etwa -50° C mit sekundärem Amin spaltete. Dabei bildete sich ein weißlich-gelber Niederschlag, der nach dem Abfiltrieren solange mit Schwefelkohlenstoff gewaschen wurde, bis eine Probe des Schwefelkohlenstoffs beim Eindunsten auf dem Uhrglas keinen Schwefel mehr zurück ließ. Die so erhaltenen Salze ergaben nach sorgfältigem Trocknen im Vakuum über Phosphor-pentoxid bei der jodometrischen Titration in wässriger Lösung recht genaue Werte für die gesuchten Xanthogenate (29). Die jodometrische Titration erfolgt nach der Gleichung



(30)

mit Stärke als Indikator, wobei sich die Ausgangssubstanzen (30) zurückbilden. Zur Auffindung des zweiten Spaltproduktes wurde das ätherische Filtrat im Vakuum bei Zimmertemperatur eingengt. Dabei blieben nach völligem Entfernen des Lösungsmittels farblose Kristalle zurück. Diese konnten nach Umkristallisieren aus Petrol-äther durch Elementaranalyse und IR-Spektrum als

N,N.-disubstituierte Xanthogenamide (31) identifiziert werden. Abbildung 4 zeigt als Beispiel das IR-Spektrum von N-(Äthoxy-thioformyl)-morpholin (31c).

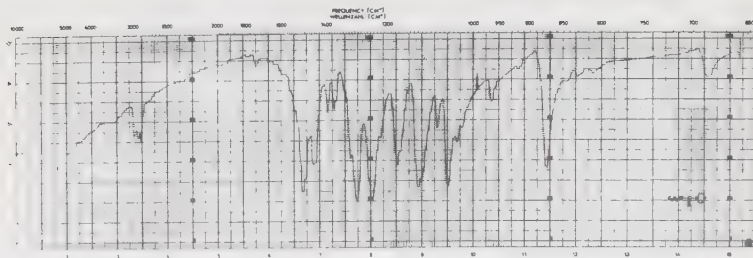
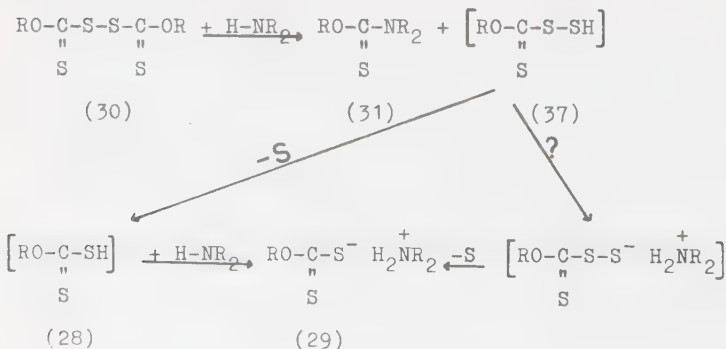


Abb. 4

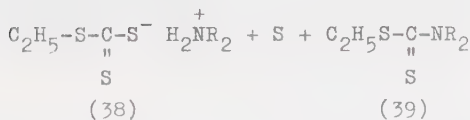
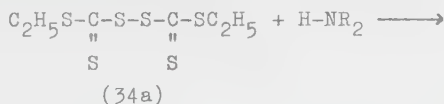
IR-Spektrum von N-(Äthoxy-thioformyl)-morpholin (31c)
(KBr-Preßling)

Auf Grund dieser Umsetzungsprodukte läßt sich die Gesamtreaktion folgendermaßen formulieren. Zunächst reagiert das Disulfid (30) mit einem Mol sekundärem Amin unter



Bildung eines N.N.-disubstituierten Xanthogenamids (31) und einer Perthio-xanthogensäure (37). Letztere wird möglicherweise in ihr Ammoniumsalz überführt, welches dann unter Schwefel-abspaltung in das entsprechende Xanthogenat (29) übergeht; wahrscheinlicher spaltet (37) aber zunächst Schwefel ab zur Xanthogensäure (28), die dann in das N.N.-disubstituierte Ammoniumxanthogenat (29) übergeht. Die erhaltenen N.N.-disubstituierten Ammoniumxanthogenate sind gelblich-weiße kristalline Substanzen, die sich unter Feuchtigkeitsausschluß einige Zeit aufbewahren lassen. Sie sind in Wasser sehr leicht löslich.

Auch das von D.Twiss^{29a)} durch Oxidation von Kalium-äthyl-trithiokarbonat mit Jodlösung erhaltene Bis(äthyl-mercapto-thioformyl)-disulfid (34a) läßt sich unter den gleichen Bedingungen mit sekundären Aminen spalten, wobei dann N.N.-disubstituierte Ammoniumsalze von Monoalkyl-trithiokohlensäuren (38) entstehen neben N.N.-disubstituierten Dithiourethanen (39) und Schwefel.



29a) D.Twiss, J.Amer.chem.Soc. 49, 491 (1927)

1.C.2. Umsetzung mit Formaldehyd

Zur Umsetzung der Salze (29) mit Formaldehyd erwies es sich als am günstigsten, wenn die Salze in Wasser gelöst wurden, Äther oder Ligroin hinzugefügt wurde, und dann der Formaldehyd in Form seiner wässrigen, etwa 40-prozentigen Lösung in geringem Überschuß auf einmal zugegeben wurde. Nach kräftigem Schütteln färbte sich die organische Phase gelb. Sie wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Die dabei erhaltenen, gelben öligen Flüssigkeiten erwiesen sich mit den nach Methode A oder B hergestellten Aminomethyl-xanthogensäure-estern (9) als völlig identisch. Dieses lehren neben den Analysendaten auch die IR-Spektren. Als Beleg zeigt Abbildung Nr. 5 die IR-Spektren von Morpholinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9c) a) nach Vorschrift A und b) nach Methode C hergestellt.

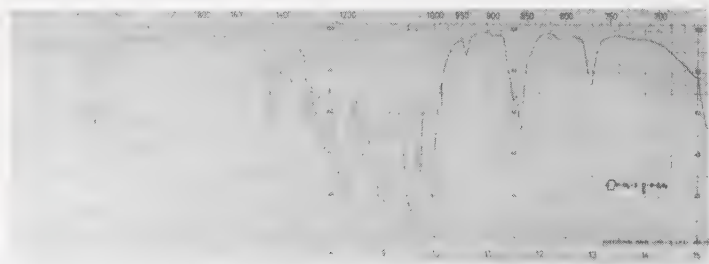


Abb. 5a

IR-Spektrum v. Morpholinomethyl-äthylxanthogensäure-
ester (9c)
nach Vorschrift A (Film)

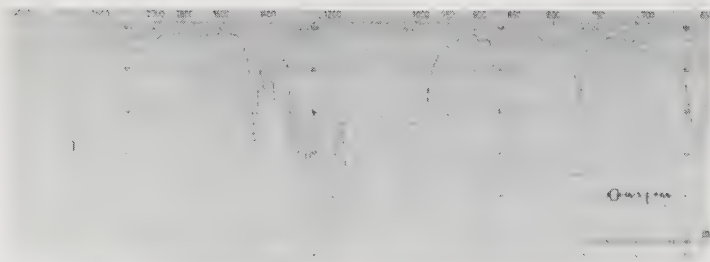
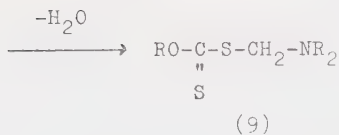
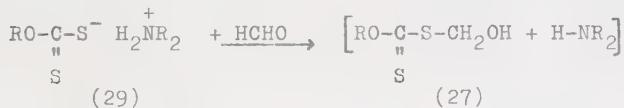


Abb. 5b

IR-Spektrum von Morpholinomethyl-äthylxanthogensäure-
ester (9c) nach Vorschrift C (Film)

Als Mechanismus der Umsetzung von (29) mit Formaldehyd zu (9) ist zunächst wieder der nucleophile Angriff des Xanthogenat-anions am Formaldehyd zu postulieren, wobei dann die Hydroxymethyl-verbindung (27) als Zwischenprodukt angenommen werden kann, die mit dem sekundären Amin unter Wasseraustritt zu (9) weiterreagiert.



Bei der Darstellung der Aminomethyl-derivate der Xanthogensäuren auf dem oben beschriebenen Wege über die N,N.-disubstituierten Ammonium-xanthogenate (29) ist eine vorherige Abtrennung des Schwefels nicht erforderlich. Vielmehr kann der bei der Spaltung anfallende gesamte Niederschlag roh weiterverarbeitet werden. Der Schwefel bleibt dann in der wässrigen Phase suspendiert und wird mit ihr verworfen. Dadurch entfällt das etwas umständliche Waschen mit Schwefelkohlenstoff.

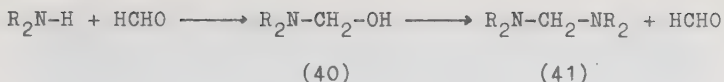
1.D. N-Hydroxymethyl-amine und Xanthogensäure

Schließlich versuchte ich die Darstellung der Aminomethyl-xanthogensäure-ester (9) noch auf einem vierten Wege, und zwar durch Kondensation von N-Hydroxymethylaminen (40) mit freier Xanthogensäure (28). Bei der Bildung von Aminen, N,O- und N,S-Acetalen entsteht zunächst aus Formaldehyd und sekundärem Amin eine N-Hydroxymethylverbindung (40), die im folgenden Schritt mit der dritten Komponente kondensiert. Versuche, diese Abkömmlinge sekundärer Amine zu isolieren sind schon häufiger unternommen worden, jedoch meistens ohne rechten Erfolg, da sich die Verbindungen sehr schnell in Amine (41) umwandeln³⁰⁾³¹⁾³²⁾.

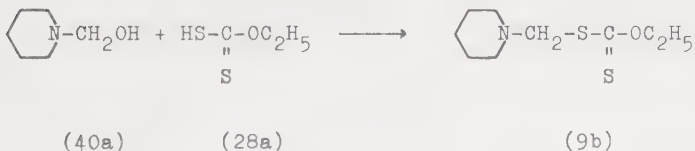
30) H.Hellmann u. G.Opitz, Chem.Ber. 89, 91 (1956)

31) H.Hellmann, Angew.Chem. 68, 265 (1956) dort weitere Literatur

32) H.Hellmann u. G.Opitz, α -Aminoalkylierung
Weinheim 1960 S.6ff



Dieses konnten Fernandez und Butler³³⁾ durch kinetische Messungen recht gut zeigen. Erst 1963 gelang es Kostjanowski und Panschin³⁴⁾, N-Hydroxymethyl-piperidin (40a) durch Umsetzen von Paraformaldehyd mit Piperidin in Methanol bei -78° C darzustellen. Ich erhielt beim Nacharbeiten ihrer Vorschrift wie angegeben farblose Kristalle vom Schmp. 30-31° C allerdings in etwas geringerer Ausbeute. Mit einer frisch bereiteten Lösung von Äthylxanthogensäure (28a) in Äther³⁵⁾³⁶⁾ in Gegenwart von etwas geglühtem Natriumsulfat umgesetzt, erhielt ich geringe Mengen eines gelben Öles vom Sdp._{0.02} = 109° C, welches ich mit Hilfe des IR-Spektrums (Abb. 6) als Piperidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9b) eindeutig identifizieren konnte.



33) J.E.Fernandez u. G.B.Butler, J.org.Chemistry 28, 3258 (1958)

34) R.G.Kostjanowski u. O.A.Panschin Nachr.Akad.SSSR (russ.) 1963 Nr.1 S.182-86 zit.Fortschr.Bayer 1963 S.1940

35) E.Biilmann et al. Bull.Soc.Chim.(4) 35, 384 (1924)

36) H.v.Halban u. A.Kirsch, Ber.dtsch.chem.Ges. 45, 2418 (1912)

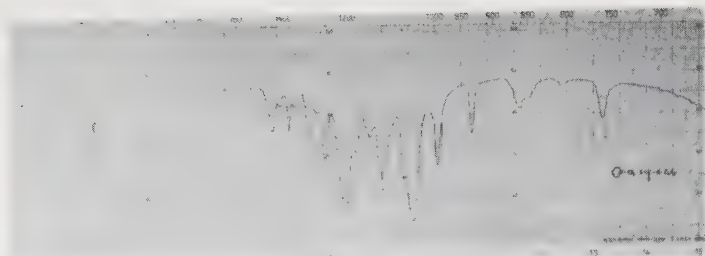


Abb. 6

IR-Spektrum des Piperidinomethyl-äthylxanthogensäure-
esters (9b) (Film)

Auch auf diesem Wege ist also die Darstellung der
Verbindungen (9) möglich, wenn er auch wegen der
Schwierigkeiten bei der Herstellung der Ausgangspro-
dukte keine große praktische Bedeutung hat.

1.E. Übersicht

Die folgende Übersicht zeigt noch einmal formelmäßig alle bisher besprochenen Umsetzungen.

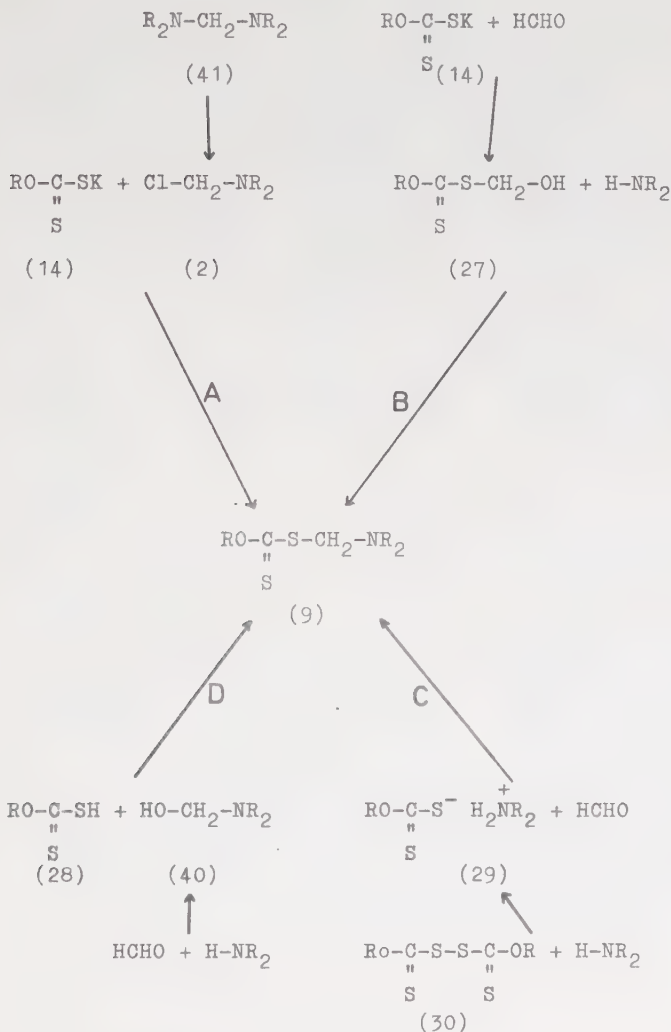
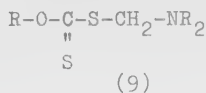


tabelle der nach den im vorhergehenden Text angegebenen Vorschriften hergestellten Verbindungen (vgl. Formelschema S. 41 und Praktischer Teil S.85 ff.).



R	-NR ₂	Sdp. °C	Torr	n _D ^t	t °C	λ _{max} ^{x)}	weg ^{y)}
a Äthyl	Diäthylamino	84	0.05	1.5368	22		AB
b Äthyl	Piperidino	110-11	0,05	1.5492	22		ABCD
c Äthyl	Morpholino	119-21	0.01	1.5554	22	279B	ABC
d Äthyl	Pyrrolidino	97-98	0.01	1.5352	22		AB
e Propyl	Diäthylamino	90	0.02	1.5277	22		A
f Propyl	Piperidino	136	0.7	1.5479	20	302M	A
g Propyl	Morpholino	131-33	0.02	1.5459	20	302M 278B	AB
h i-Prop	Diäthylamino	82-83	0.01	1.5307	22	300M 282C	B
i i-Prop	Piperidino	130	0.02	1.5427	22	303M	A
j i-Prop	Morpholino	124	0.02	1.5518	20	302M 282C	AB
k Butyl	Diäthylamino	108	0.01	1.5155	22	299M	A
l Butyl	Piperidino	126	0.05	1.5150	22	300M	A
m Butyl	Morpholino	124-26	0.02	1.5485	20	279B	AB

x) M=Methanol, B=Benzin, C=Cyclohexan sämtlich
p.a./Einheit nm

y) vergleiche Schema S. 41

Daß die Absorption der dargestellten Verbindungen, zumindest in einem bestimmten Konzentrationsbereich, exakt dem Lambert-Beer-schen Gesetz folgt, zeigt ein Versuch^{x)}, bei dem die Hauptbande des Morpholinomethylpropylxanthogensäure-esters (9g) bei verschiedenen Konzentrationen aufgenommen wurde. Die Messungen wurden in Benzin p.a. der Fa. Riedel-de Haen (Best.Nr. 612015/ Sdp. 60-80°) mit einem Zeiss Opton M4Q Gerät durchgeführt. Wie die Abbildung der erhaltenen Kurven (Abb.7) und die Tabelle zeigen, stimmen sowohl Lage des Maximums als auch Größe des Extinktionskoeffizienten sehr gut überein.

	c (Mol/l)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon_{\max}$
I	$1.78 \cdot 10^{-3}$	278	$9.79 \cdot 10^3$
II	$1.19 \cdot 10^{-3}$	278	$1.02 \cdot 10^4$
III	$7.92 \cdot 10^{-4}$	278	$1.08 \cdot 10^4$
IV	$5.27 \cdot 10^{-4}$	278	$1.05 \cdot 10^4$
V	$3.52 \cdot 10^{-4}$	278	$1.02 \cdot 10^4$
VI	$2.35 \cdot 10^{-4}$	278	$1.01 \cdot 10^4$

x) Durchgeführt im Rahmen einer Literaturarbeit von stud.pharm. Elke Sudhoff und stud.pharm. Hildegard Zeide

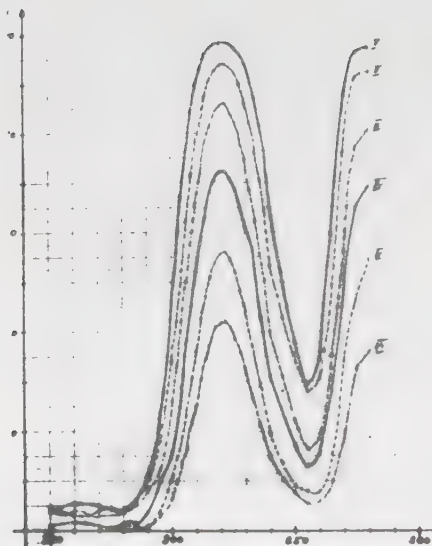


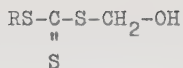
Abb. 7

UV-Spektrum des Morpholinomethyl-propylxanthogensäureesters (9g)

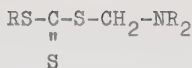
2.0. Aliphatische Trithiokohlensäure-halbestersalze

2.0.1. Darstellung

Nachdem ich bisher Derivate der Xanthogensäure hergestellt hatte, erschien es mir nun von Interesse zu sein, diesen die entsprechenden T r i thiokohlensäure-derivate gegenüber zu stellen. Zu diesem Zweck versuchte ich, die Trithiokohlensäurederivate vom Typ (42) und (43) herzustellen.

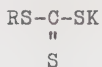


(42)



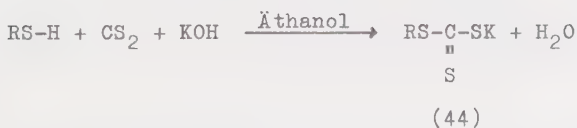
(43)

Beide Verbindungstypen sind bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Als Ausgangssubstanzen benötigte ich in beiden Fällen Trithiokohlensäure-halbestersalze der Formel



(44)

Wenn R dabei ein aliphatischer Rest ist, so gelingt ihre Darstellung relativ einfach aus Mercaptan, Kaliumhydroxid und Schwefelkohlenstoff in Äthanol analog den Xanthogenaten³⁷⁾.



Nach der von B.Holmberg³⁸⁾ angegebenen Vorschrift konnte ich so Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- und Benzyl^{38a)}-trithiokohlensäures Kalium herstellen. Die Salze sind

37) G.Chancel C.r.hebd.Seances Acad.Sci.

31, 521 (1850); 32, 587 (1851)

38) B.Holmberg, J.prakt.Chem. (2) 73, 246 (1906)

38a) J.A.Barltrop et al. J.Amer.chem.Soc. 76, 4348 (1954)

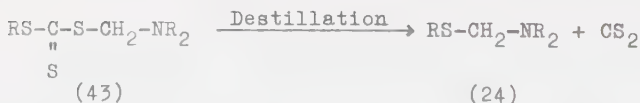
nicht sehr beständig. Sie zersetzen sich an der Luft bei längerem Aufbewahren, weshalb sie jedesmal frisch hergestellt und sorgfältig im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet wurden.

2.0.2. Umsetzung mit N-Chlormethyl-aminen

Ich setzte nun diese Salze ähnlich den Xanthogenaten in trockenem Ligroin mit N-Chlormethylaminen (2) um. Dabei erhielt ich unter etwa den gleichen Reaktionsbedingungen in allen Fällen gelbe, äußerst widerlich



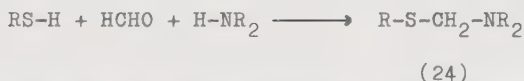
riechende Öle. Bei dem Versuch, diese im Feinvakuum zu destillieren, zersetzten sie sich unter Schwefelkohlenstoffabspaltung, und als Destillat wurden die entsprechenden Aminomethylsulfide (N,S-Acetale) (24) isoliert.



Diese sind zum Teil in der Literatur schon beschrieben³⁹⁾⁴⁰⁾, zum Teil von mir neu hergestellt. Um sicher zu gehen,

³⁹⁾ McLeod u. Robins. J.chem.Soc.(London) 119, 1472 (1921)
⁴⁰⁾ H. Böhme u. K. Hartke, Chem.Ber. 96, 604 (1963)

daß es sich bei den isolierten Substanzen wirklich um N,S-Acetale handelte, habe ich einige der noch nicht beschriebenen Substanzen, die ich nicht, wie die schon bekannten durch Siedepunkt und Brechungsindex identifizieren konnte, durch Kondensation aus Mercaptan, Formaldehyd und sekundärem Amin hergestellt⁴¹⁾.

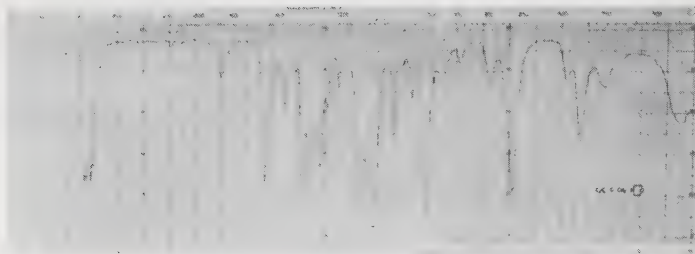


Im Einzelnen wurden die folgenden N,S-Acetale von mir neu erhalten:

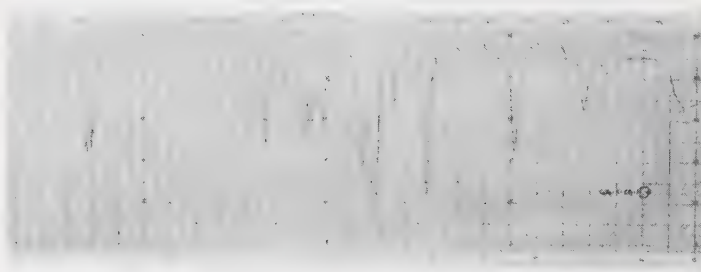
Piperidinomethyl-methyl-sulfid (24a)	Sdp. $_{12} = 82^{\circ}\text{C}$	$n_{\text{D}}^{28} = 1.5045$
Morpholinomethyl-äthyl-sulfid (24b)	Sdp. $_{12} = 105\frac{-}{107^{\circ}\text{C}}$	$n_{\text{D}}^{28} = 1.4942$
Morpholinomethyl-benzyl-sulfid (24c)	Sdp. $_{0,02} = 103\frac{-}{5^{\circ}\text{C}}$	$n_{\text{D}}^{20} = 1.5669$
Morpholinomethyl-butyl-sulfid (24d)	Sdp. $_{12} = 124\frac{-}{126^{\circ}\text{C}}$	$n_{\text{D}}^{20} = 1.4941$
Diäthylaminomethyl-butyl-sulfid (24e)	Sdp. $_{13} = 97\frac{-}{98^{\circ}\text{C}}$	
Diäthylaminomethyl-propyl-sulfid (24f)	Sdp. $_{10} = 75\frac{-}{77^{\circ}\text{C}}$	$n_{\text{D}}^{20} = 1.4754$

Als weiterer Identitätsnachweis wurden die IR-Spektren angesehen. Abbildung 8 zeigt die Spektren von Morpholino-methyl-äthyl-sulfid (24b) a) durch Kondensation der drei Komponenten und b) durch Destillation aus dem Trithio-kohlensäurederivat (43b) erhalten.

41) siehe H. Hellmann-G. Opitz α -Aminoalkylierung
Weinheim 1960 S. 24ff



a)



b)

Abb. 8

IR-Spektrum von Morpholinomethyl-äthyl-sulfid (24b) (Film)

a) durch Kondensation der drei Komponenten erhalten

b) durch Destillation von Morpholinomethyl-äthyltrithio-kohlensäure-ester (43b) erhalten

Daß bei der Umsetzung von α -halogenierten Aminen (2) und aliphatischen Trithio-kohlensäure-halbestersalzen (44) wirklich Dialkylaminomethyl-alkyl-trithiokohlensäure-ester (43) entstehen, geht auch eindeutig daraus hervor, daß der Schwefelkohlenstoff erst bei der Destilla-

tion abgespalten wird. Er wurde von mir regelmäßig in der Kältefalle der Feinvakuum-Destillation gefunden und dort mit Hilfe der Xanthogenat-Reaktion⁴²⁾ nachgewiesen. Beim Abziehen des Lösungsmittels bei Zimmertemperatur im Vakuum zersetzten sich die Substanzen nicht merklich. Allerdings konnten sie auf diese Weise nicht so rein erhalten werden, daß ich bei der quantitativen Elementaranalyse befriedigende Werte bekam. Nur bei einigen Verbindungen ergab die acidimetrische Stickstoffbestimmung in etwa brauchbare Werte. Ebenso gelang es mir nicht, kristalline Salze der Verbindungen zu erhalten. Beim Versetzen - auch unter sorgfältigstem Feuchtigkeitsausschluß - mit Methyljodid oder Methylbromid in absolutem Äther oder Benzol bildete sich wie bei den Xanthogensäurederivaten (9) nach einiger Zeit nur eine braune harzige Schmiere, aus der sich keine Kristalle isolieren ließen. Ferner war es mir nicht möglich, Pikrate herzustellen. Entweder konnte ich aus dem Reaktionsansatz nur die Ausgangsstoffe zurückerhalten, oder ich erhielt beim Erwärmen des Ansatzes das Pikrat des entsprechenden N,S-Acetals (24).

Daß die Verbindungen trotzdem die angegebene Struktur (43) haben, geht fernerhin aus ihrer Umsetzung mit sekundären Aminen zu Dithiocarbamidsäurederivaten (8) hervor,

42) Stig Veibel, Analytik organischer Verbindungen, Akademie-Verlag Berlin 1960 S.50/51

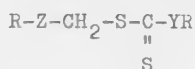
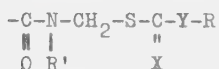
auf die ich später noch ausführlicher eingehen werde (vgl. S. 72). Da diese Substanzen schon beschrieben sind³⁾⁴⁾⁵⁾, war ihre Identifizierung einfach.

2.0.3. Umsetzung mit N-Chlormethyl-imiden

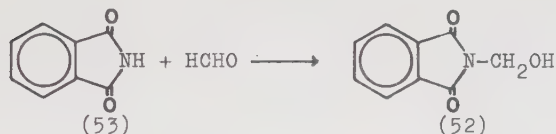
Im Gegensatz zu den recht unbeständigen A m i n o-methyl-derivaten der aliphatischen Trithiokohlensäure-halbesten (43) stehen ihre I m i d o methyl- (45), A l k y l m e r c a p t o - methyl- (46) und ihre A l k o x y - methyl- (47) abkömmlinge.

Bei diesen handelt es sich um gut kristallisierende Verbindungen (45) oder um Flüssigkeiten, die sich unzer- setzt im Feinvakuum destillieren lassen (46, 47).

Das gleiche gilt für die mituntersuchten Derivate der Xanthogensäure (48, 50, 51) und der Monothiokohlensäure-halbesten (49).



N-Hydroxymethyl-phthalimid (52) wurde erstmals von F.Sachs⁴³⁾ durch Umsetzung von Phthalimid (53) mit 10-prozent. Formaldehydlösung im Bombenrohr erhalten.



Pucher und Johnson⁴⁴⁾ konnten später zeigen, daß die Verbindung auch ohne Verwendung eines Bombenrohres einzig durch Kochen von Phthalimid mit 40-prozent. Formaldehydlösung erhältlich ist. Nach dieser Vorschrift konnte ich (52) in sehr guten Ausbeuten erhalten. Die Überführung in N-Chlormethyl-phthalimid (54) ist nach F.Sachs⁴⁵⁾ durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid möglich. Einen weiteren Weg zeigen S.Gabriel⁴⁶⁾ und



E.J.Sakellarios⁴⁷⁾, indem sie mit rauchender Salzsäure kochen. Schließlich haben H.Böhme, R.Broese und F.Eiden⁴⁸⁾

43) F.Sachs, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 3230 (1898)

44) G.W.Pucher u. T.B.Johnson, J.Amer.chem.Soc. 44, 820 (1922)

45) F.Sachs, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 1232 (1898)

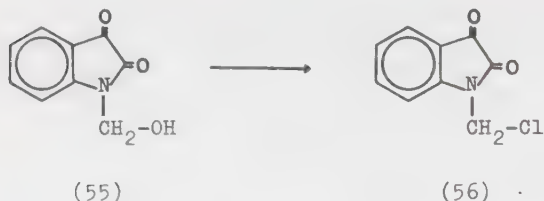
46) S.Gabriel, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 242 (1908)

47) E.J.Sakellarios, J.Amer.chem.Soc. 70, 2822 (1948)

48) H.Böhme, R.Broese u. F.Eiden, Chem.Ber. 92, 1260 (1959)

in der Reaktion von (52) mit Phosphorpentachlorid unter absolutem Äther einen sehr einfachen und eleganten Weg gefunden, bei dem N-Chlormethyl-phthalimid (54) in Ausbeuten zwischen 80 und 90 % der Theorie erhalten wird.

Auch das von A.ReiBert und A.Händler⁴⁹⁾ erstmals rein dargestellte N-Oxymethyl-isatin (55) läßt sich nach der von H.Böhme und Mitarbeitern⁴⁸⁾ angegebenen Vorschrift mit Phosphorpentachlorid in etwa 90-prozent. Ausbeute in N-Chlormethyl-isatin (56) überführen.



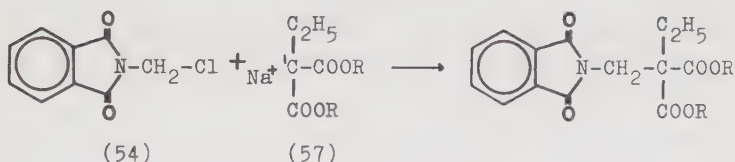
Es kann ebenso wie N-Chlormethyl-phthalimid (54) mit Eiswasser abgetrennt werden, ohne sich durch Hydrolyse merklich zu zersetzen.

Die Umsetzung von (54) und (56) mit den entsprechenden Halbestersalzen versuchte ich zunächst in Anlehnung an H.Böhme und Mitarbeiter⁴⁸⁾, die N-Chlormethyl-phthalimid(54)

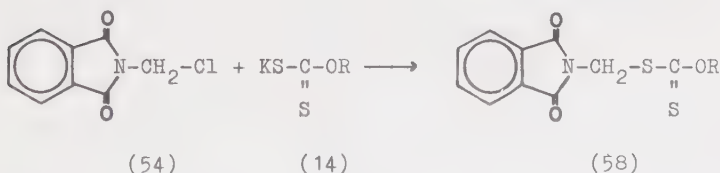


49) A.ReiBert u. A.Händler, Ber.dtsch.chem.Ges.
 57, 994 (1924)

mit dem Natriumsalz des Monoäthyl-malonesters (57) in Äther umgesetzt haben. Diese Versuche zeigten jedoch



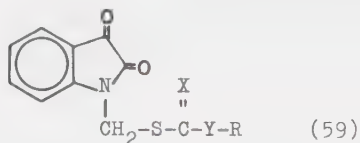
keine befriedigenden Ergebnisse. Wahrscheinlich ist das auf die schlechte Löslichkeit beider Reaktionspartner zurückzuführen. Ebenso unbefriedigend waren die Versuche in Ligroin. Erst durch Verwendung des wesentlich polaren Acetonitrils führten die Versuche zum Erfolg. Ich löste dazu N-Chlormethyl-phthalimid (54) in frisch destilliertem wasserfreien Acetonitril und versetzte mit einer konzentrierten Lösung eines Xanthogenats in Acetonitril. Bei vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbad schied



sich Kaliumchlorid ab, welches nach Abkühlung auf Zimmertemperatur durch Filtration entfernt wurde. Nach Abziehen des Acetonitrils im Vakuum blieben Kristalle zurück, die aus Ligroin oder Äthanol umkristallisiert werden konnten.

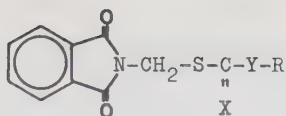
Wie spätere Versuche zeigten, ist es nicht nötig, unter Wasserausschluß zu arbeiten. Im Gegenteil, bei Verwendung einer wässrigen Lösung des Xanthogenats fallen die gewünschten Produkte beim Abkühlen aus, so daß sie nach dem Abfiltrieren nur noch umkristallisiert zu werden brauchen. Darauf brachte mich eine erst später gefundene Arbeit von Chien-Pen Lo⁵⁰⁾, der in anderem Zusammenhang Phthalimido-chlormethan (54) mit Kalium-äthyl-xanthogenat (14a) in wässrig-acetonischer Lösung umgesetzt hat. Diese Vorschrift erwies sich auch für meine Umsetzungen als sehr geeignet, so daß ich in Anlehnung daran die Phthalimidomethyl- (60) und Isatinomethyl- (59) derivate auch durch Umsetzung in Aceton/Wasser erhalten konnte.

Die folgenden beiden Tabellen zeigen die dargestellten Verbindungen.



	X	Y	R	Schmp. °C	Ausbeute
59a	S	S	C ₂ H ₅	109-10	74%
59b	S	O	CH ₃	102-03	79%
59c	S	O	C ₂ H ₅	104-05	79%
59d	O	~	C ₂ H ₅	91-92	57%

50) Chien-Pen Lo, J.org.Chemistry, 26, 3592 (1961)



(60)

	X	Y	R	Schmp. °C	Ausbeute
60a	S	S	C ₂ H ₅	93-94	71%
60b	S	S	C ₃ H ₇	73-74	68%
60c	S	S	C ₄ H ₉	91-92	95%
60d	S	O	CH ₃	93-94	59%
60e	S	O	C ₂ H ₅	95-96	71% ⁵⁰⁾
60f	O	O	C ₂ H ₅	87-88	62%

Bei sämtlichen Substanzen handelt es sich um gut kristallisierende Verbindungen, die außer durch Elementaranalyse noch durch IR- und UV-Spektren charakterisiert wurden.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die IR-Spektren der Phthalimido-methyllderivate (60f) und (60e). Dabei zeigt Abb. 10 die für die C-O Valenzschwingung in Estergruppen typischen Banden bei 8,5 und 8,7 μ ($=1180$ und 1150 cm^{-1}), die in Abb. 11 fehlen. Die der Ester-carbonyl-gruppe zukommende Bande bei etwa 5,75 μ ($=1735\text{ cm}^{-1}$) fällt mit den Absorptionen des Phthalimids in diesem Bereich zusammen und ist nur an einer Verbreiterung der Bande zu

erkennen. Dafür zeigt das Spektrum von (60e) bei $9.55\ \mu$ ($=1050\ \text{cm}^{-1}$) die der S=C-Gruppe entsprechende Absorption. Im Spektrum des Isatinomethyl-derivats (59a) (Abb. 12) ist diese Bande bei $9.25\ \mu$ ($=1080\ \text{cm}^{-1}$) zu finden.

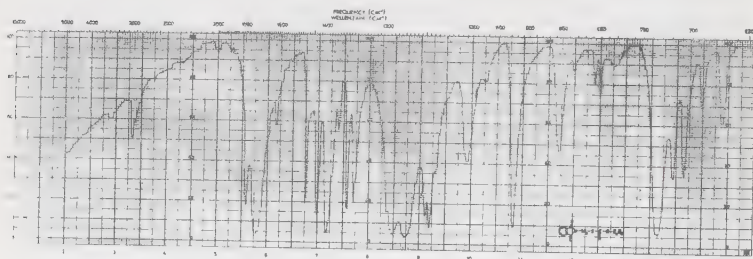


Abb. 10

IR-Spektrum des S-(Phthalimidomethyl)-äthylmonothio-kohlensäure-esters (60f) (KBr-Preßling)

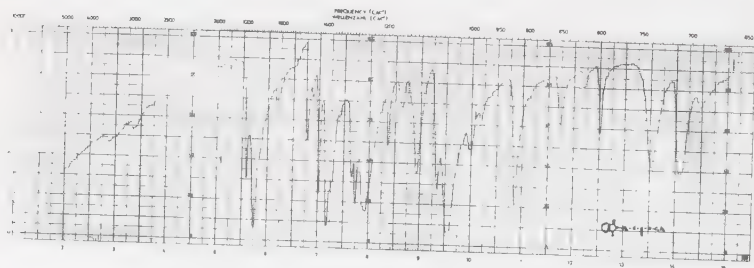


Abb. 11

IR-Spektrum des Phthalimidomethyl-äthylxanthogensäure-esters (60e) (KBr-Preßling)

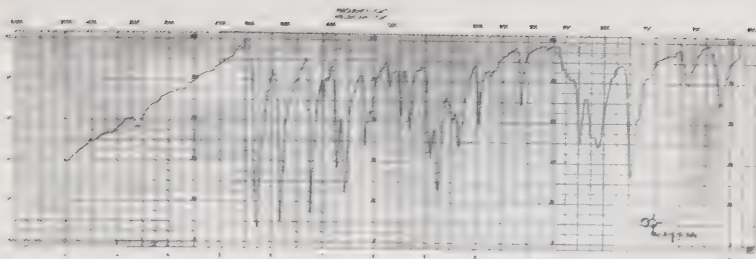


Abb. 12

IR-Spektrum des (Isatino-N-methyl)-äthyl-trithiokohlen-säure-esters (59a) (KBr-Preßling)

Die Absorptionskurven im ultravioletten und sichtbaren Bereich zeigt Abbildung 13 für die drei Verbindungen (60a), (60e) und (60f). Die Verschiebung der Banden zum langwelligen beim Übergang vom Mono- zum Di- und Trithio-derivat ist deutlich zu erkennen. Die gleiche Verschiebung, wenn auch weniger stark, ist bei den hier nicht abgebildeten Kurven der entsprechenden Isatinomethyl-derivate zu beobachten.

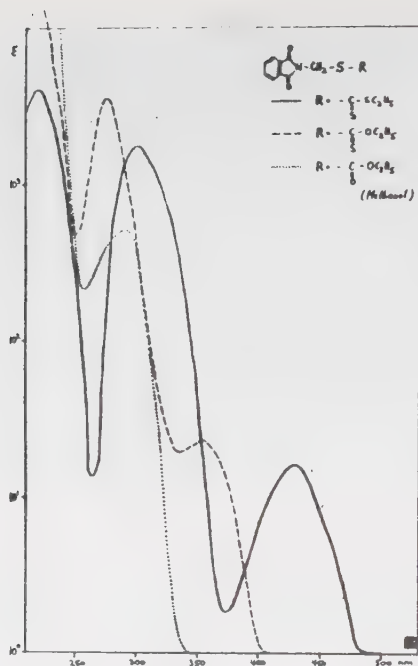


Abb. 13

UV-Spektren in Methanol von:

Phthalimidomethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester (60a)

Phthalimidomethyl-äthylxanthogensäure-ester (60e)

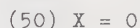
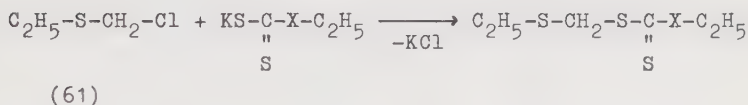
S-(Phthalimidomethyl)-äthylmonothiokohlensäure-ester (60f)

2.0.4. Umsetzung mit Chlormethyl-äthyl-sulfid

Zur Darstellung der S-Alkylmercapto-methyl-derivate der Tri- und Di-thiokohlensäure-halbester (46,50) wurde von dem nach H.Böhme⁵¹⁾ aus Äthylmercaptan, Polyoxymethylen und Chlorwasserstoff darstellbaren Chlormethyl-äthyl-sulfid (61) ausgegangen. Das entsprechende Halb-

51) H.Böhme, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 1610 (1936)

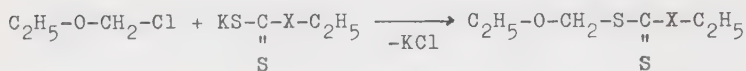
estersalz wurde in Äther suspendiert, in einer Methanol/Kohlendioxid-Mischung gekühlt und unter Rühren mit einer Lösung des Chlormethyl-äthyl-sulfids versetzt. Beim Erwärmen auf Zimmertemperatur trat augenblicklich Reaktion ein, und aus dem ätherischen Filtrat konnten die Verbindungen (46) und (50) in guten Ausbeuten isoliert



werden. Es handelt sich dabei um orange-gelbe widerlich riechende Öle, die durch Elementaranalyse, UV- (vgl. S. 61 /Abb. 14) und IR-Spektren charakterisiert wurden. Letztere zeigen die der S=C-Gruppe zuzuordnende Bande bei 9.3μ ($=1075 \text{ cm}^{-1}$) für T r i -thiokohlensäure-derivate und bei 9.55μ ($=1050 \text{ cm}^{-1}$) für D i -thiokohlensäure-derivate (vgl. 17)). Außerdem zeigen beide eine Absorptionsbande bei 13.6μ ($=736 \text{ cm}^{-1}$), die, wie ein Vergleich mit den im folgenden beschriebenen Alkoxyderivaten zeigt, der C-S-Valenzschwingung zuzuordnen ist (siehe auch 22)).

2.0.5. Umsetzung mit Chlormethyl-äthyl-äther

Die entsprechenden Alkoxy-derivate (47,51) erhielt ich durch Umsetzung des nach Litterscheid⁵²⁾ dargestellten Chlormethyl-äthyl-äthers (62) mit Kalium-äthyl-trithiokarbonat (44a) bzw. mit Kalium-äthyl-xanthogenat (14a) in Äther. Auch diese Substanzen lassen sich, wie



(62)

(44a) X = S

(47) X = S

(14a) X = O

(51) X = O

die Äthylmercapto-derivate (46,50) im Feinvakuum unzersetzt destillieren, wobei sie ebenfalls in guten Ausbeuten erhalten werden. Ihre IR-Spektren zeigen die den Äthylmercapto-derivaten entsprechenden Banden, jedoch fehlt die Absorption bei 13.6 μ . Bei einem Vergleich der UV-Spektren der Verbindungen (46,50) und (47,51) fällt auf, daß die Lage der Banden nur von der Anzahl der Schwefelatome im Kohlensäurerest abhängig ist, d.h. der Äthylmercapto- bzw. Äthoxy-rest hat keinen Einfluß auf die Absorption (siehe Abb. 14). So zeigen die Verbindungen (46) und (50) Banden bei 237 (236) nm,

52) F.M.Litterscheid, Liebigs Ann.Chem. 330, 108 (1904)

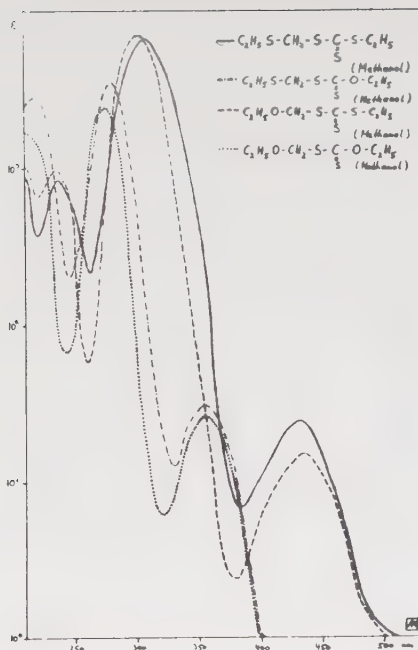


Abb. 14

UV-Spektren in Methanol von:

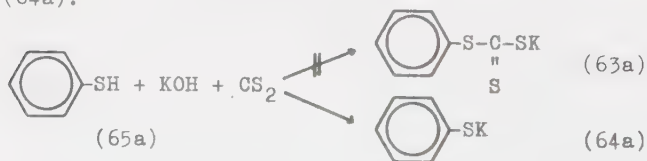
- Äthylmercaptomethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester (46)
- Äthylmercaptomethyl-äthylxanthogensäure-ester (50)
- Äthoxymethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester (47)
- Äthoxymethyl-äthylxanthogensäure-ester (51)

308 (304) nm und 432 (434) nm. Im Gegensatz dazu zeigen die Xanthogensäure-derivate (47) und (51) weiter im kurzwelligen Bereich liegende Banden, und zwar bei 220 (--) nm, 280 (276) nm und 356 (356) nm.

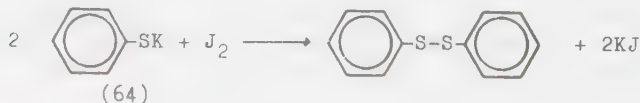
2.A. Aromatische Trithiokohlensäure-halbestersalze

2.A.1. Darstellung

Da Angaben über a r o m a t i s c h e Trithiokohlensäure-halbestersalze in der Literatur nur sehr spärlich zu finden sind, versuchte ich als nächstes diese Substanzen darzustellen. In einer Arbeit von Zmudzinski⁵³⁾ wird die Darstellung von Kalium-phenyl-trithiokarbonat (63a) beschrieben, indem Thiophenol (65a) in konzentrierter wässriger Kalilauge gelöst und mit Schwefelkohlenstoff versetzt wird. Der entstehende Kristallbrei soll aus viel Aceton durch Zutropfen einer Mischung von Toluol und Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert werden. Ich habe diesen Versuch mehrmals nachgearbeitet, konnte aber in keinem Fall Kalium-phenyl-trithiokarbonat isolieren, sondern erhielt stets Kalium-thiophenolat (64a).



Dieses war mit Hilfe einer jodometrischen Titration sehr leicht festzustellen.



53) K. Zmudzinski u. J. Wójtowicz Prace Inst. Hutniczych 10, 361 (1958) C.A. 53, 21636f (1959)

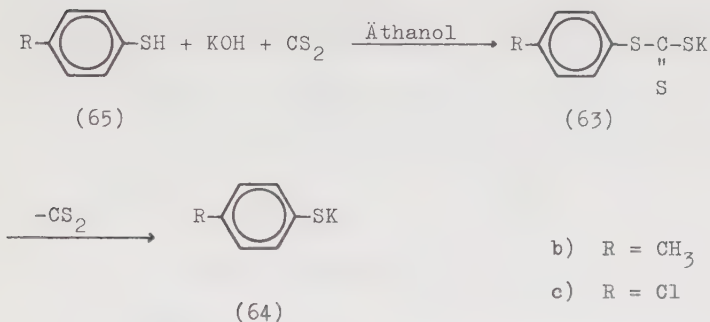
Ich versuchte daraufhin, die Salze analog den aliphatischen³⁸⁾ durch Reaktion in Äthanol zu erhalten. Jedoch auch unter diesen Bedingungen war nur Kalium-thiophenolat zu isolieren. Zwar färbte sich beim Zugabe des Schwefelkohlenstoffs, der im Überschuß eingesetzt wurde, der Ansatz dunkel-orange, was auf eine Umsetzung hindeutete. Auch beim Entfernen des Äthanols im Vakuum schieden sich zunächst gelbe Kristalle aus, die jedoch beim Stehenlassen an der Luft und noch schneller beim Trocknen im Vakuum in ein weißes Pulver übergingen. Auch Versuche, das Salz in unpolaren Lösungsmitteln herzustellen, schlugen fehl. Ich löste dazu Thiophenol in Benzol und bildete durch Zufügen von metallischem Natrium eine Suspension des weißen Natrium-thiophenolats. Beim Zugabe des Schwefelkohlenstoffs im Überschuß färbte sich der Ansatz leuchtend gelb, jedoch verschwand die gelbe Farbe beim Absaugen des Benzols sehr schnell wieder, und ich erhielt nur das Thiophenolat.

Phenyl-trithiokarbonate scheinen also sehr unbeständig zu sein. Demgegenüber sind Xanthogenate (14), die aus Alkohol, Schwefelkohlenstoff und einer Base erhalten werden, relativ beständige Verbindungen. Verwendet man statt des Alkohols ein entsprechendes Mercaptan, dessen Acidität größer als die des Alkohols ist, so werden Trithiokohlensäure-halbestersalze (44) erhalten, die deutlich instabiler sind als die analogen Xanthogenate. Bei Verwendung von Thiophenol, dessen Acidität noch wesentlich größer ist, kann das entsprechende Trithio-

karbonat nicht mehr erhalten werden. Da nun Substituenten I.Ordnung durch ihren Elektronen liefernden Einfluß die Acidität des Thiophenols herabsetzen, \ versuchte ich durch Verwendung von p-Thiokresol (65b) und p-Chlor-thiophenol (65c) doch noch zu einigermaßen stabilen aromatischen Trithiokohlensäure-halbestersalzen zu gelangen.

Ich löste die Thiophenole wieder in alkoholischer Kalilauge und versetzte mit einem Überschuß Schwefelkohlenstoff. Dabei trat sofort eine intensive Färbung auf, ein festes Salz schied sich jedoch nicht ab. Beim Entfernen des Äthanol's im Vakuum erhielt ich in beiden Fällen gelbe Salze, von denen ich nach kurzem, vorsichtigen Trocknen eine Probe jodometrisch titrierte. Dabei erhielt ich Werte, die zwischen den für das Thiophenolat berechneten und denen für das Trithiokarbonat lagen. Erst nach längerem intensiven Trocknen im Vakuum über Phosphorpentoxid erhielt ich auch bei den substituierten Thiophenolen Werte, die exakt dem reinen Thiophenolat entsprachen. Es scheinen sich also zunächst wirklich Trithiokohlensäurehalbestersalze (63) gebildet zu haben, die allerdings leicht den Schwefelkohlenstoff wieder abspalten.

Die Umsetzung ist folgendermaßen zu formulieren:



Die Stabilität der aromatischen Trithiokohlensäure-halbestersalze läßt sich also, wie erwartet, durch Substituenten I.Ordnung erhöhen, wenn diese Erhöhung auch in den beiden untersuchten Fällen nicht besonders groß ist. Zu dem gleichen Ergebnis kam ich, wenn ich die Bildung der Salze in absolutem Benzol, wie beim Thiophenol beschrieben, vornahm.

Während sich die a l i p h a t i s c h e n Trithiokohlensäure-halbestersalze (44) erst bei längerem Stehenlassen an der Luft zersetzen, erfolgt diese Zersetzung bei den a r o m a t i s c h e n Verbindungen (63) wesentlich schneller. Sie sind nur in Gegenwart eines Schwefelkohlenstoffüberschusses beständig. Dieses läßt sich unter anderem durch den Gewinn an Resonanzenergie bei der Thiophenolatbildung erklären. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Kiessel und Braun⁵⁴⁾, die bei vor kurzem

54) M.Kiessel u. D.Braun, Chem.Ber. 98, 1350 (1965)

veröffentlichten Versuchen zur Darstellung symmetrischer Diester der Trithiokohlensäure keine aromatischen Verbindungen erhalten konnten. Runge⁵⁵⁾ hat zwar einige dieser Verbindungen erhalten können, beschreibt jedoch auch ihre Instabilität und leichte Zersetzbarkeit unter Abspaltung von Schwefelkohlenstoff.

2.A.2. Umsetzung mit N-Chlormethyl-aminen

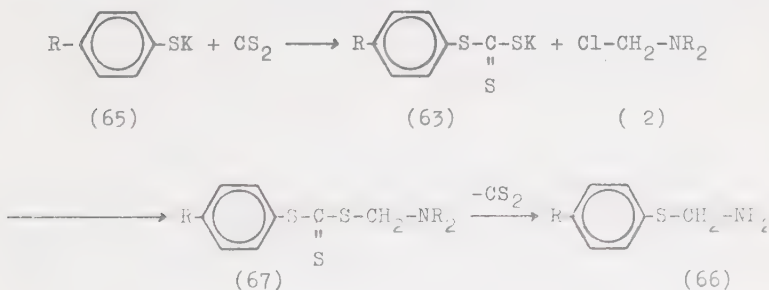
Die beim Versetzen der benzolischen Suspension des Thiophenolats mit Schwefelkohlenstoff auftretende, intensiv gelbe Farbe deutet jedoch darauf hin, daß die Salze bei einem Überschuß von Schwefelkohlenstoff wirklich gebildet werden und in der Suspension vorliegen. Sie sollten sich also auch mit N-Chlormethylaminen (2) umsetzen lassen. Ich versetzte also die Suspension

des Thiophenolats zunächst mit einem Überschuß an Schwefelkohlenstoff und, nachdem die Suspension sich gleichmäßig gelb gefärbt hatte, mit einem frisch hergestellten α -halogenierten Amin. Nach etwa dreistündigem Rühren war die Hauptmenge der festen Substanzen verschwunden. Dafür war das vorher farblose Lösungsmittel intensiv gelb gefärbt. Der restliche Niederschlag wurde abfiltriert und konnte als Kaliumchlorid identifiziert werden. Das Filtrat wurde daraufhin vorsichtig im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelb-braunes Öl zurück blieb. Bei dem Versuch dieses Öl durch Destillation im Feinvakuum

55) F.Runge et.al., J.prakt.Chem. (4) 279, 279 (1957)

zu reinigen, erhielt ich in der Kältefalle Schwefelkohlenstoff und in der Vorlage das entsprechende N,S-Acetal (66). Ich führte diese Versuche mit Thiophenol (65a), p-Thiokresol (65b) und p-Chlorthiophenol (65c) einerseits und N-Chlormethyl-diäthylamin sowie N-Chlormethyl-morpholin andererseits durch. Weiterhin führte ich die Versuche in Acetonitril als Lösungsmittel durch und verwendete anstelle der Kaliumthiophenolate die entsprechenden Triäthylammoniumsalze als Ausgangssubstanzen, da diese in Acetonitril gut löslich sind. Ich erhielt jedoch auch bei diesen Versuchen nur die N,S-Acetale (66).

Die Dialkylaminomethyl-aryl trithiokohlensäureester (67) zersetzen sich also bei der Destillation genauso wie ihre aliphatischen Analoga unter Schwefelkohlenstoffabspaltung und Bildung der N,S-Acetale. Die Gesamtumsetzung wird durch die folgende Formel wiedergegeben:



a) R = H

b) R = CH₃

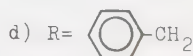
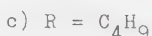
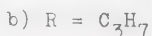
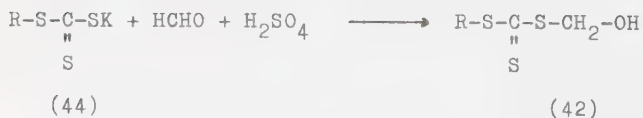
c) R = Cl

Die erhaltenen N,S-Acetale (66), die schon länger bekannt sind⁵⁶⁾, konnten durch Elementaranalyse, Siede- bzw. Schmelzpunkt und Brechungsindex eindeutig identifiziert werden.

2.B. Hydroxymethyl-trithiokohlensäure-ester

2.B.1. Darstellung

Da die Darstellung der Dialkylaminomethyl-xanthogensäure-ester (9) über die Hydroxymethylverbindungen der Xanthogensäuren (27) glatt durchführbar war, versuchte ich diesen Weg auch auf die Trithiokohlensäure-ester (43) zu übertragen. Die Darstellung der dazu benötigten bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Hydroxymethyl-alkyltrithiokohlensäure-ester (42) führte ich folgendermaßen aus. Ich löste das Trithiokohlensäure-halbestersalz (44) in wässriger Formaldehydlösung und versetzte unter guter Kühlung mit verdünnter Schwefelsäure. Nach dem Ausäthern und Trocknen des Ätherextraktes wurde dieser im Vakuum eingeengt und das zurückbleibende gelbe Öl durch Rühren im Feinvakuum von flüchtigen Anteilen befreit.



56) G.F.Grillot et al. J.Amer.chem.Soc. 76, 3969 (1954)

Bei sämtlichen Verbindungen handelt es sich um gelb-orange, widerlich riechende, ölige Flüssigkeiten, die sich nicht unzersetzt destillieren lassen. Selbst bei vorsichtiger Destillation im Feinvakuum zersetzen sie sich unter anderem in Mercaptan, Formaldehyd und Schwefelkohlenstoff. Auch bei längerem Aufbewahren, selbst in verschlossenen Ampullen, tritt allmähliche Zersetzung unter Ausscheidung von Paraformaldehyd ein. Ihre Struktur dürfte aber durch das IR-Spektrum eindeutig bewiesen sein. Es zeigt zwei charakteristische Banden: 3400 cm^{-1} ($\approx 2.95\text{ }\mu$) Hydroxylgruppe und 1020 cm^{-1} ($\approx 9.75\text{ }\mu$) C=S Doppelbindung. Abbildung 15 zeigt das Spektrum des Hydroxymethyl-äthyltrithiokohlensäure-esters (42a) als Film.

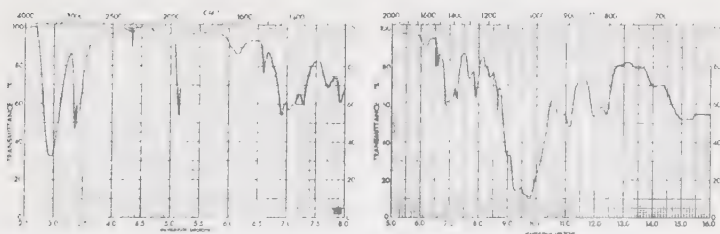


Abb. 15

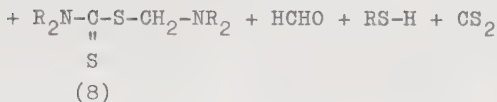
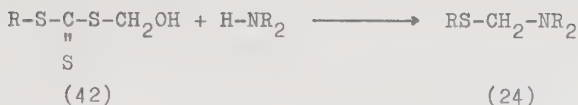
IR-Spektrum des Hydroxymethyl-äthyltrithiokohlensäure-esters (42a) (Film)

Die Darstellung der analogen *a r o m a t i s c h e n* Verbindungen war wegen der großen Instabilität der entsprechenden Halbestersalze nicht möglich.

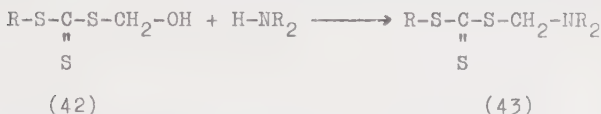
2.B.2. Umsetzung mit sekundären Aminen

Die Umsetzung der Hydroxymethylverbindungen (42) mit sekundären Aminen wurde nun entsprechend den Xanthogensäurederivaten (27) durchgeführt. Dazu löste ich (42) in absolutem Äther, fügte etwas geglühtes Natriumsulfat hinzu und versetzte tropfenweise unter guter Kühlung mit einer Lösung des sekundären Amins in Äther. Dabei ist die Kühlung von noch größerer Wichtigkeit als bei den entsprechenden Dithio-derivaten, da die Verbindungen (43) wesentlich leichter mit Aminen zu aminomethylierten Dithiocarbamidsäure-estern (8) reagieren als die Dithio-derivate (9). Wurde das Amin etwas zu schnell zugetropft, so daß sich die Reaktionsmischung erwärmen konnte, erhielt ich beim Aufarbeiten neben dem gewünschten aminomethylierten Trithiokohlensäure-ester (45) stets das entsprechende Dithiocarbamidsäure-derivat (5) in mehr oder weniger großer Menge. Außerdem zeigte das nach Abziehen des Äthers und Entfernen der Kristalle zurückbleibende Öl im IR-Spektrum eine deutliche Hydroxylbande bei 3400 cm^{-1} ($=2.95\text{ }\mu$) und eine Bande für die C=S Bindung bei 1020 cm^{-1} ($=9.75\text{ }\mu$). Bei der Destillation im Feinvakuum konnte ich das entsprechende N,S-Acetal, Schwefelkohlenstoff, Mercaptan und Formaldehyd isolieren bzw. nachweisen. Die abgetrennten Kristalle konnten durch Analyse und Schmelzpunkt als Dialkylaminomethylester einer N,N.-disubstituierten Dithiocarbamidsäure (8) identifiziert werden. Die Gesamtumsetzung wird durch

folgende Gleichung wiedergegeben:



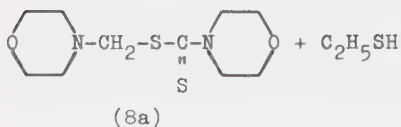
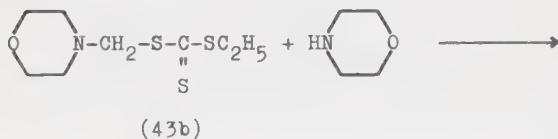
Auf Grund dieser Endprodukte möchte ich folgenden Reaktionsablauf annehmen. Zu Beginn der Reaktion reagiert das sekundäre Amin wie erwartet mit der Hydroxymethylverbindung (42).



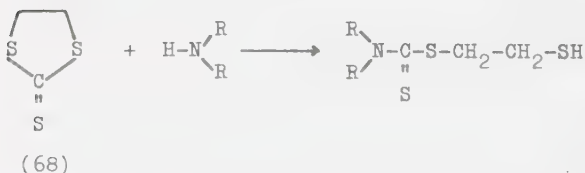
Sobald die Konzentration von (43) einen bestimmten Wert erreicht hat, tritt eine Konkurrenzreaktion ein, indem (43) mit dem Amin weiterreagiert zu (8). Dadurch kann natürlich (42) nicht vollständig umgesetzt werden, so daß am Ende der Reaktion alle drei Produkte nebeneinander vorliegen. Bei der Destillation tritt dann die oben beschriebene Zersetzung ein.

Daß die von mir verwendeten sekundären Amine tatsächlich in der Lage sind, die Alkylmercapto-gruppe aus

Trithiokohlensäure-estern zu verdrängen, zeigt folgender Versuch. Frisch hergestellter Morpholinomethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester (43b) wurde in Äthanol gelöst und vorsichtig mit einer Lösung von Morpholin in Äthanol versetzt. Dabei bildete sich unter Erwärmung ein Niederschlag, und starker Geruch nach Äthylmercaptan trat auf. Den Niederschlag konnte ich als das entsprechende Dithiocarbamidsäure-derivat (8a) durch Schmelzpunkt und Analyse identifizieren.

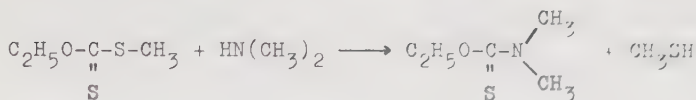


Diese Reaktion - Austausch eines Alkylmercapto-restes gegen einen Amin-rest - ist schon häufiger beschrieben worden. So konnte R.Delaby⁵⁷⁾ z.B. bei der Umsetzung von cyclischen Trithiokohlensäure-estern wie (68) mit sekundären Aminen Dithiocarbamidsäure-ester erhalten. Ein



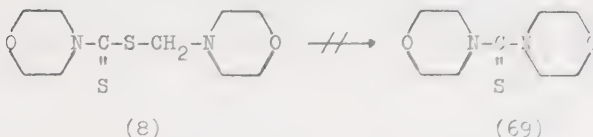
57) R.Delaby et al. C.r.hebd. Séances Acad.Sci.
272, 1626 (1951)

anderes Beispiel ist die von Billeter⁵⁸⁾ beschriebene Umsetzung eines Xanthogenesters mit Dimethylamin zu



Xanthogenamid.

Der Austausch des Restes $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}$  gegen den Morpholinrest, also die Überführung in einen tetrasubstituierten Thioharnstoff (69) gelang mir allerdings nicht. Während der Austausch der Gruppe R-S- schon bei Zimmertemperatur leicht erfolgt, war die Einführung einer zweiten Molekel Morpholin auch durch längeres Kochen selbst in Gegenwart von Natriumhydroxid nicht zu erreichen.



3.0. N,O-Acetale (u. Aminale) und Kohlenoxysulfid

Als nächstes untersuchte ich die analogen  -thiokohlensäurederivate. Während die Umsetzung von Aminalen mit Schwefelkohlenstoff schon lange bekannt ist²⁾, konnte ich in der Literatur keinerlei Hinweise

58) O.Billeter, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 1253 (1910)

mittels hinterblieb in jedem Fall ein hellgelbes, widerlich riechendes Öl. Dieses zersetzte sich jedoch bei dem Versuch, es durch Destillation im Feinvakuum zu reinigen, und ich erhielt die eingesetzten Aminale zurück. Zu dem gleichen Ergebnis kam ich beim Versuch N,O-Acetale (7) mit COS umzusetzen. Auch hier erhielt ich nicht die gewünschten Monothiokohlensäure-derivate (73).



3.A. Bendersches Salz und N-Chlormethyl-amin

Ich stellte deshalb Kaliumäthylmonothiokarbonat (= Bendersches Salz)⁶¹⁾ durch Einleiten von COS in gekühlte konzentrierte äthanolische Kalilauge her und setzte dieses mit N-Chlormethyl-morpholin in wasserfreiem Ligroin um, wie ich es schon bei den Xanthogenaten gemacht habe. Dabei erhielt ich nach dem Abfiltrieren des KCl und Entfernen des Ligroins im Vakuum



61) C.Bender, Liebigs Ann.Chem. 148, 137 (1868)

bei Zimmertemperatur ein gelbliches Öl, welches ich sofort der fraktionierten Destillation im Feinvakuum unterwarf. Dabei zersetzte es sich teilweise unter COS-Abspaltung zum N,O-Acetal, so daß ich in der Vorlage neben N-Äthoxy-methyl-morpholin den gewünschten S-Morpholinomethyl-O-äthyl-monothio-kohlensäure-ester (73) in einer Ausbeute von 39 % der Theorie erhielt. Dieser konnte durch IR-Spektrum und Elementaranalyse identifiziert werden. Das Infrarotspektrum (Abbildung 16) zeigt u.a. folgende charakteristische Bande: 1695 cm^{-1}

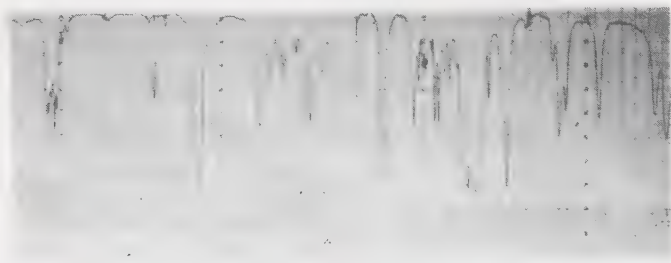


Abb. 16

IR-Spektrum des S-Morpholinomethyl-O-äthyl-monothio-kohlensäure-esters (73) (Film)

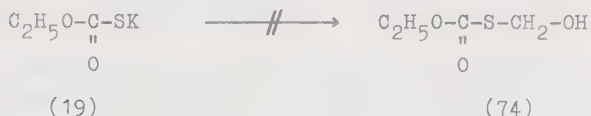
($=5.9\text{ }\mu$) $\begin{array}{c} \text{-O-C-} \\ \text{''} \\ \text{O} \end{array}$, und es fehlt die für die C=S-Gruppe

typische Bande im Bereich zwischen 1020 und 1070 cm^{-1} .

Damit dürfte die angegebene Formel bestätigt sein.

3.B. S-Hydroxymethyl-monothiokohlen-säure-ester

Xanthogenate und Trithiokohlen-säure-halbeste-r-salze lassen sich mit Formaldehyd und Schwefelsäure in die entsprechenden Hydroxymethylverbindungen (27)(43) über-führen. Ich versuchte daher, diesen Weg auch auf das Bender'sche Salz zu übertragen. Die erwartete S-Hydroxy-methylverbindung konnte ich jedoch nicht isolieren.

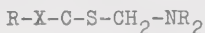


Bei allen Versuchen zersetzte sich das Bender'sche Salz beim Zugabe der Schwefelsäure, welches ich an der auf-tretenden Gasentwicklung - Kohlenoxysulfid - leicht feststellen konnte.

Zur Darstellung der S-Dialkylaminomethyl-O-alkyl-mono-thio-kohlen-säure-ester (73) eignete sich also nur der Weg über N-Chlormethylamine (2) und Bender'sches Salz (19). Die Darstellung der S-Imidomethyl-O-alkyl-monothio-kohlen-säure-ester (59d / 60f) wurde bereits auf S.50ff besprochen.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt einige Synthesewege für die bisher noch nicht bekannten Dialkylaminomethyl-derivate der M o n o -, D i - und T r i -thiokohlensäure-halbesten der allgemeinen Form



"
Y

X, Y = O oder S

und berichtet über die Eigenschaften dieser Verbindungen. Dabei zeigt sich, daß die Dithio-derivate am stabilsten sind. Die Trithio-derivate erwiesen sich als am instabilsten; ihre Destillation war selbst im Feinvakuum unter schonenden Bedingungen nicht möglich. Die Monothio-derivate nehmen eine Mittelstellung ein; sie zersetzen sich nur teilweise.

Alle Verbindungen sind stark lichtbrechende Flüssigkeiten von unangenehmem Geruch. Dieser ist bei den Trithio-derivaten am widerlichsten. Die Farbe vertieft sich von hellgelb (Monothio) über gelb (Dithio) nach dunkelgelb (Trithio). Dementsprechend zeigen Tri- und Dithioderivate deutliche Absorptionsbanden im Ultraviolett-Spektrum, während die Monothioderivate bis 220 nm kein Absorptionsmaximum aufweisen.

Im Infrarotspektrum zeigen Tri- und Dithioderivate bei $1020-1070\text{ cm}^{-1}$ eine starke Bande, die der C=S Gruppierung zuzuordnen ist. Diese fehlt bei den Monothioderivaten. Sie zeigen stattdessen um 1700 cm^{-1} eine starke Ester-Carbonylbande.

Da andere Verbindungen ähnlicher Struktur⁴⁾⁵⁾ fungicide Wirkungen zeigen, wurden einige Verbindungen der Dithio-reihe pharmakologisch getestet⁶²⁾, wobei sie unterschiedliche antimycotische Wirksamkeit zeigten.

Mituntersucht wurden die entsprechenden Imidomethyl-, Alkylmercaptomethyl- und Alkoxymethyl-derivate. Bei diesen sind auch die Derivate der Trithiokohlensäure stabile destillierbare Flüssigkeiten bzw. kristalline Substanzen.

62) Die pharmakologischen Prüfungen wurden freundlicherweise von den Farbwerken Hoechst AG durchgeführt, wofür an dieser Stelle nochmals gedankt sei.

P r a k t i s c h e r T e i l

1.0.

Umsetzung von N,O-Acetalen (7) mit Schwefelkohlenstoff

1. 0.1 Mol N,O-Acetal werden im Lösungsmittel gelöst und mit 0.3-0.5 Mol Schwefelkohlenstoff versetzt. Dabei tritt teilweise Gelbfärbung auf, jedoch keine feste Abscheidung. Bei vorsichtigem Erwärmen am Rückflußkühler vertieft sich in einigen Fällen die Färbung. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der flüssige Rückstand zunächst im Feinvakuum (0.01 Torr) und anschließend an der Wasserstrahlpumpe (12 Torr) destilliert. Dabei wird das N,O-Acetal beinahe quantitativ zurückerhalten.

Folgende N,O-Acetale wurden eingesetzt:

- (7a) Äthoxymethyl-diäthylamin⁶³⁾
- (7b) Methoxymethyl-morpholin⁶⁴⁾
- (7c) Äthoxymethyl-morpholin⁶⁵⁾
- (7d) Methoxymethyl-piperidin⁶⁶⁾
- (7e) Äthoxymethyl-piperidin³⁹⁾

Folgende Lösungsmittel wurden eingesetzt:

Methanol, Äthanol, Ligroin, Äther, Acetonitril, DMF.

2. Wie oben, jedoch wird statt Erwärmen am Rückfluß der Ansatz im Glasautoklaven im Wasserbad 1-5 Stunden auf ca. 90° C erwärmt.
3. Wie 1., jedoch wird ohne Lösungsmittel gearbeitet.
4. Wie 2., jedoch ohne Lösungsmittel.

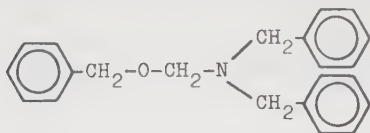
63) N.H.Cromwell, J.Amer.chem.Soc. 68, 2634 (1946)

64) H.Hellmann u. W.Unseld, Liebigs Ann.Chem. 631, 99 (1960)

65) P.Mason u. M.Zief, J.Amer.chem.Soc. 62, 1450 (1940)

66) H.Hellmann u. G.Opitz, Chem.Ber. 89, 81 (1956)

N.N.-Dibenzylaminomethyl-benzyl-äther (12)



15 ml 40-prozentige Formaldehydlösung werden in einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer auf 0° abgekühlt. Dazu werden unter Rühren in kleinen Anteilen 40 g Dibenzylamin gegeben, wobei die Temperatur 5° C nicht übersteigen soll. Nach beendeter Zugabe werden 44 g Benzylalkohol auf einmal hinzugefügt und mit einem Überschuß von wasserfreiem Kaliumkarbonat gesättigt. Die ölige Phase wird abgetrennt und über Nacht nochmals mit Kaliumkarbonat getrocknet. Dabei scheiden sich Kristalle ab. Diese werden abgesaugt, durch Waschen mit kaltem Wasser vom Kaliumkarbonat befreit, aus Äthanol umkristallisiert und im Vakuumexikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Schmp. 99 - 100° C

Ausbeute 15 g Bis-dibenzylamino-methan^{8a)}.

Das ölige Filtrat wird im Feinvakuum destilliert.

Sdp.₂ = 218-21° C. Klares hellgelbes Öl.

Ausbeute: 22 g (36 % d.Th.)

2.247 mg Substanz: 6.838 mg CO₂ 1.442 mg H₂O

287.8 mg Substanz: 8.9 ml 0.1n HCl^{x)}

C₂₂H₂₃NO (317,43)

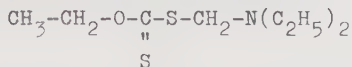
Ber.: 83.24 % C 7.30 % H 4.41 % N

Gef.: 83.05 % C 7.18 % H 4.33 % N

x) Zur acidimetrischen Stickstoff-bestimmung wurden etwa 100 - 300 mg Substanz unter Erwärmen in 0.1n HCl gelöst, und nach dem Erkalten der Überschuß an 0.1n HCl mit 0.1n KOH gegen Methylrot zurücktitriert.

1.A.

Diäthylaminomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9a)



18 g N-Chlormethyl-diäthylamin und 27 g Kaliumäthylxanthogenat werden in 200 ml Ligroin suspendiert und unter lebhaftem Rühren etwa 3 Stunden lang auf 60° C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird vom Kaliumchlorid abfiltriert, das Ligroin bei vermindertem Druck abgezogen, und das zurückbleibende Öl im Feinvakuum destilliert.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} = 84° C

$n_D^{22} = 1.5368$ Ausbeute: 21 g (68 % der Theorie)

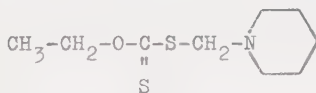
3.291 mg Substanz: 5.608 mg CO₂ 2.384 mg H₂O

5.00 mg Substanz: 4.80 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂ - Lösung
C₈H₁₇NOS₂ (207,36)

Ber.: 46.34 % C 8.26 % H 30.93 % S

Gef.: 46.50 % C 8.11 % H 30.78 % S

Piperidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9b)



Aus 20 g N-Chlormethyl-piperidin und 30 g Kaliumäthylxanthogenat wie vorstehend beschrieben.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} = 110-111° C

$$n_D^{22} = 1.5492$$

2.804 mg Substanz: 5.111 mg CO₂ 1.981 mg H₂O

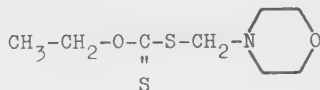
5.324 mg Substanz: 0.310 ml N₂ bei 28.1° C und 740 Torr

C₉H₁₇NO₂S₂ (219,38)

Ber.: 49.28 % C 7.81 % H 6.39 % N

Gef.: 49,74 % C 7.91 % H 6.43 % N

Morpholinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9c)



Aus 20 g N-Chlormethyl-morpholin und 30 g Kaliumäthylxanthogenat wie vorstehend beschrieben.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} = 119-121° C

$$n_D^{22} = 1.5554 \quad \text{Ausbeute: 21 g (68 \% der Theorie)}$$

4.114 mg Substanz: 6.629 mg CO₂ 2.502 mg H₂O

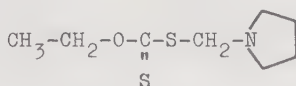
4.125 mg Substanz: 0.241 ml N₂ bei 28.2° C und 740 Torr

C₈H₁₅NO₂S₂ (221.35)

Ber.: 43.41 % C 6.83 % H 6.33 % N

Gef.: 43.97 % C 6.81 % H 6.45 % N

Pyrrolidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9d)



30 ml Bis-pyrrolidino-methan werden in 100 ml absolutem Ligroin bei -15°C unter einer Stickstoffatmosphäre mit 16 ml Acetylchlorid gespalten. In die Reaktionsmischung werden 30 g Kaliumäthylxanthogenat und weitere 100 ml absolutes Ligroin gegeben. Man läßt auf Zimmertemperatur erwärmen. Dann wird unter Rühren eine viertel Stunde lang auf 40°C erhitzt, abkühlen lassen und vom Kaliumchlorid abfiltriert. Bei vermindertem Druck wird das Ligroin abgezogen, und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert destilliert. Dabei erhält man beim Sdp._{0.01} = $58-62^{\circ}\text{C}$ Acetylpyrrolidin und beim Sdp._{0.01} = $97-98^{\circ}\text{C}$ eine gelbe ölige Flüssigkeit, welche sich schnell unter Braunfärbung zersetzt.

$$n_D^{22} = 1.5348$$

4.164 mg Substanz: 7.126 mg CO₂ 2.696 mg H₂O

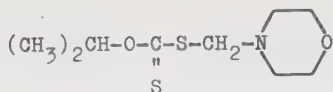
10.51 mg Substanz: 9.90 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₈H₁₅NOS₂ (205.35)

Ber.: 46.79 % C 7.36 % H 31.23 % S

Gef.: 46.70 % C 7.25 % H 30.89 % S

Morpholinomethyl-isopropylxanthogensäure-ester (9j)



Aus 14 g N-Chlormethyl-morpholin und 26 g Kaliumisopropylxanthogenat wie bei Diäthylaminomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9a) S.85 beschrieben.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.02} = 124° C

$$n_D^{20} = 1.5485$$

197.2 mg Substanz: 8.39 ml 0.1n HCl^{x)}

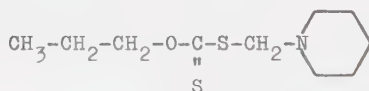
19.56 mg Substanz: 16.30 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung



Ber.: 5.96 % N 27.24 % S

Gef.: 5.95 % N 26.72 % S

Piperidinomethyl-propylxanthogensäure-ester (9f)



Aus 14 g N-Chlormethyl-piperidin und 26 g Kaliumpropylxanthogenat wie oben beschrieben.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.7} = 136° C

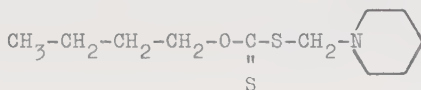
$$n_D^{20} = 1.5479$$

x) vgl. Anmerkung S.84

3.478 mg Substanz: 6.672 mg CO₂ 2.461 mg H₂O
325.0 mg Substanz: 13.8 ml 0.1n HCl^x)
17.76 mg Substanz: 14.50 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
C₁₀H₁₉NOS₂ (233.4)

Ber.:	51.48 % C	8.16 % H	6.00 % N	27.43 % S
Gef.:	52.35 % C	7.92 % H	5.94 % N	27.17 % S

Piperidinomethyl-butylxanthogensäure-ester (91)



Aus 14 g N-Chlormethyl-piperidin und 27 g Kaliumbutylxanthogenat wie unter (9a) S.85 beschrieben.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} = 126° C

$$n_D^{22} = 1.5150$$

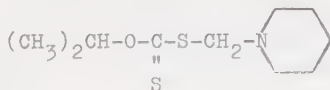
377.3 mg Substanz: 14.9 ml 0.1n HCl^{x)}

$$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NOS}_2 \quad (247.4)$$

Ber.: 5.66 % N

Gef.: 5.45 % N

Piperidinomethyl-isopropylxanthogensäure-ester (9i)



Aus 14 g N-Chlormethyl-piperidin und 26 g Kaliumisopropylxanthogenat wie unter (9a) S.85 beschrieben.

x) vgl. Anmerkung S.84

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.02} = 130° C

$$n_D^{22} = 1.5427$$

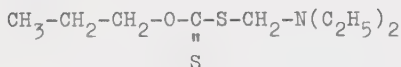
210.0 mg Substanz: 8.9 ml 0.1n HCl^x)

C₁₀H₁₉NOS₂ (233.4)

Ber.: 6.00 % N

Gef.: 5.93 % N

Diäthylaminomethyl-propylxanthogensäure-ester (9e)



Aus 12 g N-Chlormethyl-diäthylamin und 26 g Kalium-propylxanthogenat wie unter (9a) S.85 beschrieben.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.02} = 90° C

$$n_D^{22} = 1.5277$$

228.4 mg Substanz: 9.7 ml 0.1n HCl^x)

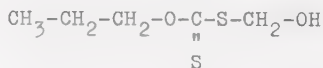
C₉H₁₉NOS₂ (221.32)

Ber.: 6.34 % N

Gef.: 5.98 % N

1.B.1.

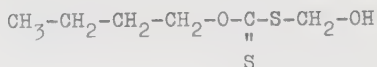
Hydroxymethyl-propylxanthogensäure-ester (27b)



87 g Kalium-propylxanthogenat werden in 160 ml 40-prozentiger Formaldehydlösung gelöst und auf 0° C abgekühlt.

x) vgl. Anmerkung S.84

Hydroxymethyl-butylxanthogensäure-ester (27d)



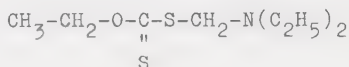
Aus 94 g Kalium-butylxanthogenat wie vorstehend beschrieben.

Gelbes Öl. Ausbeute: 88 g (98 % der Theorie)

$$n_D^{20} = 1.5281$$

1.B.2.

Diäthylaminomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9a)



38 g Hydroxymethyl-äthylxanthogensäure-ester²¹⁾ (27a) werden in 150 ml trockenem Äther gelöst und ca. 30 g geglühtes Natriumsulfat zugegeben. Unter gutem Rühren und Kühlen auf 0° C werden 18 g Diäthylamin in 50 ml Äther tropfenweise zugegeben. Man läßt noch eine halbe Stunde rühren, filtriert vom Natriumsulfat ab, entfernt den Äther bei vermindertem Druck und destilliert das zurückbleibende Öl im Feinvakuum.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.2} = 105-106° C

$$n_D^{22} = 1.5367 \quad \text{Ausbeute: 31 g (60 \% der Theorie)}$$

3.206 mg Substanz: 5.463 mg CO₂ 2.312 mg H₂O

3.410 mg Substanz: 0.209 ml N₂ bei 27.2° C und 751 Torr

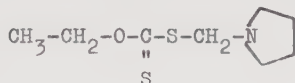
7.64 mg Substanz: 7.28 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₈H₁₇NOS₂ (207.36)

Ber.: 46.34 % C 8.26 % H 6.76 % N 30.93 % S

Gef.: 46.50 % C 8.07 % H 6.89 % N 30.55 % S

Pyrrolidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9d)



Aus 29 g Hydroxymethyl-äthylxanthogensäure-ester (27a) und 13.5 g Pyrrolidin wie oben beschrieben.

Gelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} = 98-103° C, welche sich schnell unter Braunfärbung zersetzt.

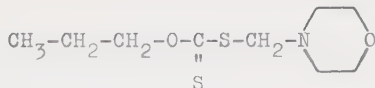
$n_D^{22} = 1.5352$ Ausbeute: 9 g (23 % der Theorie)

3.772 mg Substanz: 0.232 ml N₂ bei 28.5° C und 739,5 Torr
C₈H₁₅NOS₂ (205.35)

Ber.: 6.82 % N

Gef.: 6.78 % N

Morpholinomethyl-propylxanthogensäure-ester (9g)



33.2 g nicht destillierter Hydroxymethyl-propylxanthogensäure-ester (27b) in 150 ml absolutem Äther und 17.4 g Morpholin werden wie vorstehend beschrieben umgesetzt. Gelbes Öl vom Sdp._{0.02} = 131-133° C

$n_D^{20} = 1.5459$ Ausbeute: 33 g (71 % der Theorie)

4.216 mg Substanz: 7.069 mg CO₂ 2.749 mg H₂O

330.1 mg Substanz: 14.25 ml 0.1n HCl^{x)}

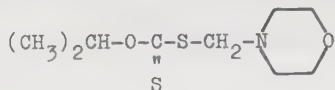
C₉H₁₇NO₂S₂ (235.4)

Ber.: 46.00 % C 7.23 % H 5.96 % N

Gef.: 45.76 % C 7.30 % H 5.94 % N

x) vgl. Anmerkung S.84

Morpholinomethyl-isopropylxanthogensäure-ester (9j)



33.2 g nicht destillierter Hydroxymethyl-isopropyl-xanthogensäure-ester (27c) in 150 ml absolutem Äther und 17.4 g Morpholin werden wie vorstehend beschrieben umgesetzt.

Gelbes Öl vom Sdp._{0.02} = 122-124° C

$n_D^{20} = 1.5520$ Ausbeute: 36 g (77 % der Theorie)

1.930 mg Substanz: 3.332 mg CO₂ 1.327 mg H₂O

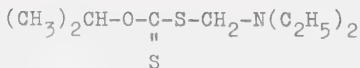
15.50 mg Substanz: 12.80 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₉H₁₇NO₂S₂ (235.38)

Ber.: 46.00 % C 7.23 % H 27.24 % S

Gef.: 46.11 % C 7.69 % H 27.47 % S

Diäthylaminomethyl-isopropylxanthogensäure-ester (9h)



8.8 ml destillierter Hydroxymethyl-isopropylxanthogensäure-ester (27d) werden mit 4.5 ml Diäthylamin wie vorstehend beschrieben umgesetzt.

Gelbes Öl vom Sdp._{0.01} = 82-83° C

$n_D^{22} = 1.5307$ Ausbeute: 8.5 g (77 % der Theorie)

3.966 mg Substanz: 7.175 mg CO₂ 3.045 mg H₂O

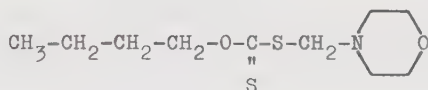
6.50 mg Substanz: 5.85 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₉H₁₉NO₂ (221.38)

Ber.: 48.93 % C 8.66 % H 28.90 % S

Gef.: 49.37 % C 8.59 % H 28.85 % S

Morpholinomethyl-butylxanthogensäure-ester (9m)



36 g nicht destillierter Hydroxymethyl-butylxanthogensäure-ester (27d) werden mit 17.4 g Morpholin, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt.

Gelbes Öl vom Sdp._{0.02} = 124 - 126° C

$n_D^{20} = 1.5485$ Ausbeute: 28 g (56 % der Theorie)

3.654 mg Substanz: 6.531 mg CO₂ 2.623 mg H₂O

3.523 mg Substanz: 0.185 ml N₂ bei 25.2° C und 736 Torr

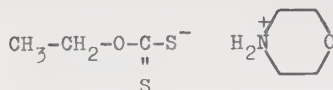
C₁₀H₁₉NO₂S₂ (249.4)

Ber.: 48.16 % C 7.67 % H 5.63 % N

Gef.: 48.78 % C 8.03 % H 5.82 % N

1.C.1.

Umsetzung von Bis-äthyl-xanthogen (30a) mit Morpholin
Morpholinium-äthylxanthogenat (29a)



Zu 24 g Bis-äthyl-xanthogen (30a) in 150 ml absolutem Äther werden bei -50°C unter Rühren langsam 16 ml Morpholin in Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wird noch eine halbe Stunde weiter gerührt. Dann läßt man auf Zimmertemperatur erwärmen und saugt den Niederschlag auf einer Glasfritte G3 schnell ab. Der Niederschlag wird mit Schwefelkohlenstoff solange gewaschen, bis eine Probe des Schwefelkohlenstoffs nach dem Verdunsten keinen Schwefel mehr zurückläßt. Dann wird der Niederschlag im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Gelblich-weißes kristallines Pulver, sehr leicht wasserlöslich.

Beginnt bei 120°C zu sublimieren.

Ausbeute: 18 g (86 % der Theorie)

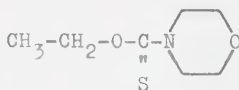
88.2 mg Substanz: 4.24 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$ (209.33)

Ber.: 15.32 % S⁻

Gef.: 15.40 % S⁻

N-(Äthoxy-thioformyl)-morpholin (31c)



Das Filtrat wird im Vakuum bei Zimmertemperatur zur Trockne eingengt, und die zurückbleibenden Kristalle zweimal aus Petroläther umkristallisiert.

Farblose Nadeln vom Schmp. 58-59° C

Ausbeute: 12.5 g (71 % der Theorie)

4.236 mg Substanz: 7.392 mg CO₂ 2.818 mg H₂O

5.485 mg Substanz: 0.428 ml N₂ bei 29,6° C und 740 Torr

11.89 mg Substanz: 6.96 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₇H₁₃NO₂S (175.25)

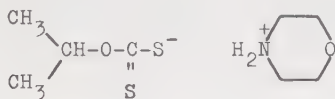
Ber.: 47.98 % C 7.48 % H 8.00 % N 18.30 % S

Gef.: 47.62 % C 7.44 % H 8.17 % N 18.77 % S

Umsetzung von Bis-isopropyl-xanthogen (30b) mit Morpholin

27 g Bis-isopropyl-xanthogen (30b) werden mit 16 ml Morpholin wie vorstehend beschrieben umgesetzt.

Morpholinium-isopropyl-xanthogenat (29b)



Ausbeute: 17.7 g (79 % der Theorie); gelblich-weißes kristallines Pulver, welches ohne zu Schmelzen sublimiert.

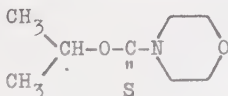
272.3 mg Substanz: 12.3 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

C₈H₁₇NO₂S₂ (223.36)

Ber.: 14.36 % S⁻

Gef.: 14.40 % S⁻

N-(Isopropoxy-thioformyl)-morpholin (31d)



Ausbeute: 12 g (63 % der Theorie); farblose, etwas hygroskopische Nadeln vom Schmp. 54-55° C.

4.225 mg Substanz: 7.742 mg CO₂ 2.957 mg H₂O
 3.625 mg Substanz: 0.240 ml N₂ bei 25.5° C und 735 Torr
 16.99 mg Substanz: 9.20 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

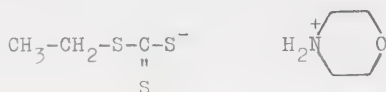
C₈H₁₅NO₂S (189.28)

Ber.: 50.77 % C	7.99 % H	7.40 % N	16.94 % S
Gef.: 50.01 % C	7.83 % H	7.32 % N	17.36 % S

Umsetzung von Bis-(äthylmercapto-thioformyl)-disulfid
mit Morpholin

27 g Bis-(äthylmercapto-thioformyl)-disulfid (34a) werden mit 16 ml Morpholin, wie auf Seite 96 beschrieben, umgesetzt.

Morpholinium-äthyl-trithiokarbonat (38)



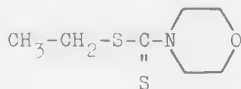
Ausbeute: 18.5 g (82 % der Theorie); gelblich-weißes kristallines Pulver.

140.0 mg Substanz: 6.20 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

C₇H₁₅NOS₃ (225.40)

Ber.: 14.23 % S ⁻	Gef.: 14.17 % S ⁻
------------------------------	------------------------------

N-(Äthylmercapto-thioformyl)-morpholin (39)



Ausbeute: 11 g (58 % der Theorie); farblose Nadeln vom Schmp. 44-45° C.

6.191 mg Substanz: 9.896 mg CO₂ 3.756 mg H₂O

5.011 mg Substanz: 0.323 ml N₂ bei 25.8° C und 735.5 Torr

10.75 mg Substanz: 10.98 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₇H₁₃NOS₂ (191.32)

Ber.: 43.93 % C 6.84 % H 7.32 % N 33.52 % S

Gef.: 43.62 % C 6.79 % H 7.13 % N 32.75 % S

1.C.2.

Umsetzung von Bis-äthylxanthogen (30a) mit Morpholin und Formaldehyd

Zu 12 g Bis-äthylxanthogen (30a) in 100 ml absolutem Äther werden bei -50° C 8.6 g Morpholin in 30 ml absolutem Äther sehr langsam unter gutem Rühren getropft. Der entstandene Niederschlag wird schnell abfiltriert und in 50 ml Wasser gelöst. Dann wird vom nicht gelösten Schwefel abfiltriert und im Scheidetrichter mit 50 ml Ligroin versetzt. Man gibt 10 ml Formaldehydlösung dazu und schüttelt gut um, bis die organische Phase gelb gefärbt ist. Es wird abgetrennt und noch zweimal mit je 50 ml Ligroin extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, das Ligroin bei vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand im Feinvakuum destilliert.

Ausbeute: 5 g (46 % der Theorie) eines gelben Öles (Morpholinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9c)) vom Sdp._{0.01} = 120-121° C.

4.706 mg Substanz: 0.277 ml N₂ bei 28.3° C und 739.5 Torr

13.45 mg Substanz: 11.75 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₈H₁₅NO₂S₂ (221.35)

Ber.: 6.33 % N 28.97 % S

Gef.: 6.49 % N 29.01 % S

Umsetzung von Bis-äthylxanthogen (30a) mit Piperidin und Formaldehyd

20 g Bis-äthylxanthogen (30a) werden mit 14 g Piperidin und 15 ml Formalinlösung wie vorstehend beschrieben umgesetzt.

Ausbeute: 10.2 g (56 % der Theorie) einer gelben öligen Flüssigkeit (Piperidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9b)) vom Sdp._{0.01} = 110° C.

1.D.

Umsetzung von N-Hydroxymethyl-piperidin (40a) mit Äthyl-xanthogensäure (28a)

5 g Kalium-äthyl-xanthogenat werden in 15 ml Wasser gelöst. Dazu werden im Scheidetrichter 50 ml Äther und 3 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Man schüttelt gut durch, trennt die Ätherphase ab und trocknet sie über geglühtem Natriumsulfat. Die getrocknete Lösung gibt man dann zu einer Suspension von 1 g N-Hydroxymethyl-piperidin (40a)³⁴⁾ in 20 ml Äther und fügt etwas geglühtes Natriumsulfat zu. Nach einer halben Stunde, während der man häufiger umschüttelt, wird vom Natriumsulfat abfiltriert, der Äther bei vermindertem Druck abgezogen, und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Gelbe, ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.02} = 109° C

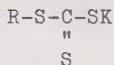
(Piperidinomethyl-äthylxanthogensäure-ester (9b))

Ausbeute: ca. 0.5 g (26 % der Theorie)

$n_D^{20} = 1.5498$

2.O.1.

Kalium-alkyl-trithiokarbonate (44)



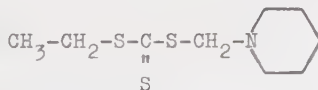
0.5 mol Kaliumhydroxid werden in 100 ml Äthanol gelöst und in der Kälte mit 0.5 mol des entsprechenden Mercaptans versetzt. Dann wird im Vakuum das Äthanol bei Zimmertemperatur abgezogen. Sobald sich an der Kolbenwand Kristalle abzuscheiden beginnen, wird das Vakuum entfernt und der Ansatz mit viel Äther versetzt. Dabei scheiden sich die Salze kristallin ab. Man saugt ab, wäscht mit Äther und trocknet gut im Vakuum über Phosphorpentoxid.

Ausbeuten: 70-90 % der Theorie

Leicht wasserlösliche gelbe Salze, die sich an feuchter Luft allmählich zersetzen.

2.O.2.

Piperidinomethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester (43a)



Zu dem aus 9 g Bis-piperidino-methan durch Spaltung mit 5 g Acetylchlorid erhaltenen N-Chlormethyl-piperidin werden in trockenem Ligroin etwa 10 g über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknetes Kalium-äthyltrithiokarbonat gegeben. Man rührt unter Erwärmen auf etwa 50° C

2 Stunden lang, läßt erkalten, filtriert vom KCl ab, und zieht das Ligroin im Vakuum bei Zimmertemperatur ab. Der Rückstand wird unter Rühren im Feinvakuum (0.01 Torr) 2 Stunden von flüchtigen Anteilen befreit. Gelbes widerlich riechendes Öl.

Ausbeute: 9 g (78 % der Theorie)

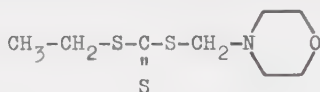
387.3 mg Substanz: 20.4 ml 0.1n HCl^{x)}

C₉H₁₇NS₃ (235.4)

Ber.: 6.00 % N Gef.: 6.30 % N

Bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum werden 5 g farblose Flüssigkeit (Piperidinomethyl-äthylsulfid⁴⁰⁾) erhalten. Sdp.₁₂ = 90-92° C

Morpholinomethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester (43b)



Aus 9.5 g Bismorpholinomethan wie oben beschrieben. Gelbes widerlich riechendes Öl.

Ausbeute: 10 g (85 % der Theorie)

157.0 mg Substanz: 6.7 ml 0.1n HCl^{x)}

C₈H₁₅NOS₃ (237.4)

Ber.: 5.9 % N Gef.: 6.0 % N

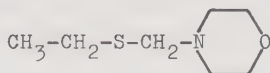
Bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum werden 6 g (75 % der Theorie) farblose Flüssigkeit (Morpholinomethyl-äthylsulfid (24b)) erhalten. Sdp.₁₀ = 101-103° C. 280.5 mg Substanz: 17.3 ml 0.1n HCl^{x)}

C₇H₁₅NOS (161.3)

Ber.: 8.69 % N Gef.: 8.65 % N

x) vgl. Anmerkung S. 84

Morpholinomethyl-äthylsulfid (24b)



Zu 76 ml Formaldehyd-lösung werden unter Kühlung mit Methanol/CO₂ auf -20° C ein Mol Morpholin zugetropft und anschließend zwei Mol Äthylmercaptan in einem Guß zugefügt. Dabei soll die Temperatur nicht über -5° C ansteigen. Man sättigt mit getrocknetem Kaliumkarbonat und rührt noch zwei Stunden weiter. Dann wird die nicht wässrige Phase abgetrennt, etwa 12 Stunden über Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum destilliert.

Klare farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ = 105-107° C

$n_D^{28} = 1.4942$ Ausbeute: 77 g (48 % der Theorie)

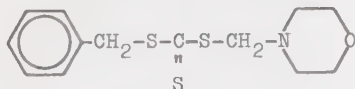
3.247 mg Substanz: 6.203 mg CO₂ 2.658 mg H₂O

4.579 mg Substanz: 0.380 ml N₂ bei 28.0° C und 726.5 Torr
C₇H₁₅NOS (161.3)

Ber.: 52.13 % C 9.38 % H 8.70 % N

Gef.: 52.13 % C 9.16 % H 9.00 % N

Morpholinomethyl-benzyltrithiokohlensäure-ester (43c)



Zu dem aus 9.5 g Bis-morpholino-methan durch Spaltung mit 5 g Acetylchlorid erhaltenen N-Chlormethyl-morpholin werden in trockenem Ligroin etwa 11 g über Phosphorpentoxid getrocknetes Kalium-benzyl-trithiokarbonat gegeben. Man rührt 3 Stunden unter vorsichtigem Erwärmen auf 40° C, läßt erkalten, filtriert vom gebildeten KCl ab,

entfernt das Ligroin im Vakuum bei 20° C, und befreit den Rückstand durch Rühren im Feinvakuum von flüchtigen Anteilen.

Gelbes widerlich riechendes Öl.

Ausbeute: 7 g (47 % der Theorie)

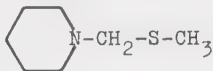
265.8 mg Substanz: 9.3 ml 0.1n HCl^{x)}

C₁₃H₁₇NOS₃ (299.5)

Ber.: 4.7 % N

Gef.: 4.8 % N

Piperidinomethyl-methyl-sulfid (24a)



In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer werden 76 ml (1 mol) Formaldehydlösung auf etwa -40° C abgekühlt. Im Verlauf einer Stunde werden 85 g (1 mol) Piperidin zugetropft, wobei die Temperatur nicht über -5° C steigen soll. Dann werden 80 g (ca. 2 mol) Methylmercaptan in einem Guß zugegeben. Nach Sättigen der Lösung mit getrocknetem Kaliumkarbonat wird noch 2 Stunden unter Kühlung weitergerührt. Man läßt über Nacht im auftauenden Kältebad stehen, und trennt anschließend die wässrige Phase ab. Die ölige Phase wird etwa 12 Stunden über Kaliumkarbonat getrocknet und dann der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen. Dabei geht nach einem geringen Vorlauf fast die gesamte Flüssigkeit konstant beim Sdp.₁₂ = 82° C über. Farblose Flüssigkeit von widerlichem Geruch.

$n_D^{28} = 1.5045$

Ausbeute: 105 g (73 % der Theorie)

x) vgl. Anmerkung S.84

3.276 mg Substanz: 6.948 mg CO₂ 3.048 mg H₂O
 3.190 mg Substanz: 0.272 ml N₂ bei 30.6° C und 738.5 Torr
 223.5 mg Substanz: 15.40 ml 0.1n HCl/ 15.6 ml 0.1n KOH^{xx)}
 103.1 mg Substanz: 7.25 ml 0.1n Jodlösung (F=0.9766)
 nach Böhme⁴⁰⁾

C₇H₁₅NS (145.27)

Ber.: 20.31 % HCHO 57.88 % C 10.41 % H 9.64 % N
 22.07 % S
 Gef.: 20.42 % HCHO 57.88 % C 10.41 % H 9.32 % N
 22.10 % S

Piperidinomethyl-methyl-sulfid-pikrat

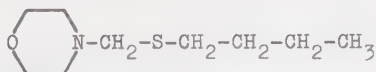
Die äthanolische Lösung der Substanz wird mit einer gesättigten Pikrinsäurelösung versetzt. Gelbe Kristalle.
 Schmp. 95° C (Äthanol)

5.035 mg Substanz: 7.644 mg CO₂ 2.122 mg H₂O
 4.500 mg Substanz: 0.583 ml N₂ bei 28.8° C und 738.5 Torr
 5.44 mg Substanz: 1.57 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₃H₁₈N₄O₇S (374.38)

Ber.: 41.70 % C 4.85 % H 14.97 % N 8.57 % S
 Gef.: 41.43 % C 4.72 % H 14.24 % N 9.25 % S

Morpholinomethyl-butyl-sulfid (24d)



Aus 76 ml Formaldehydlösung, 87 g Morpholin und 135 g Butylmercaptan wie vorstehend beschrieben.

xx) Acidimetrische Formaldehyd-bestimmung mit Hydroxylamin nach W.Krause, Pharm.Zentralhalle 90, 218 (1951)

Ausbeute: 146 g (77 % der Theorie) farblose, widerlich riechende Flüssigkeit vom Sdp.₁₂=124-26° C (Sdp._{0.01}=64-66° C).

$$n_D^{20} = 1.4941$$

Die Substanz ist mit dem im folgenden Versuch erhaltenen Destillat identisch.

Morpholinomethyl-butyl-sulfid-pikrat

Eine konzentrierte äthanolische Lösung der Substanz wird mit einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Äthanol versetzt.

Gelbe Kristalle vom Schmp. 144-45° C (Zersetzung)

4.541 mg Substanz: 7.145 mg CO₂ 2.142 mg H₂O

3.093 mg Substanz: 0.374 ml N₂ bei 28.3° C und 736 Torr

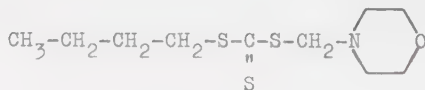
10.11 mg Substanz: 2.55 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₅H₂₂N₄O₈S (418.43)

Ber.: 43.06 % C 5.30 % H 13.39 % N 7.66 % S

Gef.: 42.94 % C 5.28 % H 13.27 % N 8.08 % S

Morpholinomethyl-butyl-trithiokohlensäure-ester (43d)



Zu dem durch Spaltung von 9.5 g Bis-morpholino-methan mit 5 g Acetylchlorid erhaltenen N-Chlormethyl-morpholin werden in trockenem Ligroin etwa 15 g Kalium-butyl-trithiokarbonat gegeben und eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Man filtriert vom gebildeten Kaliumchlorid ab, entfernt das Ligroin im Vakuum bei 20° C und befreit

im Feinvakuum (0.01 Torr) von flüchtigen Anteilen.
Gelbes widerlich riechendes Öl.

Ausbeute: 12 g (91 % der Theorie)

314.8 mg Substanz: 12.3 ml 0.1n HCl^x)

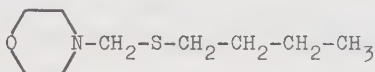
282.4 mg Substanz: 10.5 ml 0.1n HCl^x)

C₁₀H₁₉NOS₃ (265.5)

Ber.: 5.3 % N

Gef.: 5.3 % N 5.4 % N

Morpholinomethyl-butyl-sulfid (24d)



10 g (43d) werden im Wasserstrahlvakuum destilliert.
Klare farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ = 124-126° C

$n_D^{20} = 1.4940$

Ausbeute: 6.5 g (91 % der Theorie)

2.700 mg Substanz: 5.568 mg CO₂ 2.361 mg H₂O

3.886 mg Substanz: 0.265 ml N₂ bei 25.6° C und 740 Torr

12.13 mg Substanz: 6.25 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

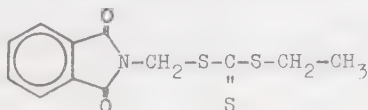
C₉H₁₉NOS (189.3)

Ber.: 57.1 % C 10.1 % H 7.4 % N 16.9 % S

Gef.: 56.3 % C 9.8 % H 7.6 % N 16.5 % S

2.0.3.

Phthalimidomethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester (60a)



19.5 g Phthalimido-chlormethan⁴⁸⁾ werden in 100 ml

x) vgl. Anmerkung S. 84

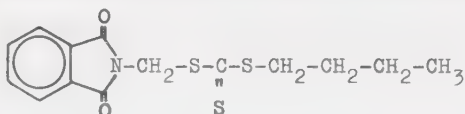
trockenem Aceton gelöst und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 20 g Kalium-äthyl-trithiokarbonat in 60 ml Wasser versetzt. Nach halbstündigem Rühren wird in einer Eis/Kochsalzmischung gekühlt und mit etwa 100 ml Eiswasser versetzt. Dabei scheiden sich gelbe Kristalle ab. Diese werden abgesaugt, zweimal aus Äthanol umkristallisiert und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 21 g (71 % der Theorie); gelbe Kristalle vom Schmp. 93-94° C.

4.584 mg Substanz: 8.079 mg CO₂ 1.538 mg H₂O
 4.831 mg Substanz: 0.204 ml N₂ bei 27,0° C und 728.5 Torr
 13.92 mg Substanz: 13.83 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
 C₁₂H₁₁NO₂S₃ (297.42)

Ber.: 48.46 % C	3.73 % H	4.71 % N	32.34 % S
Gef.: 48.10 % C	3.75 % H	4.60 % N	31.86 % S

Phthalimidomethyl-butyl-trithiokohlensäure-ester (60c)



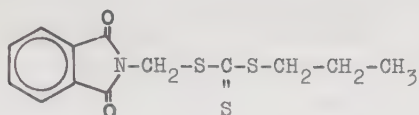
Aus 19.5 g Phthalimido-chlormethan und 21 g Kalium-butyl-trithiokarbonat wie vorstehend beschrieben.

Ausbeute: 31 g (95 % der Theorie); gelbe Kristalle vom Schmp. 91-92° C (Äthanol).

3.748 mg Substanz: 6.981 mg CO₂ 1.501 mg H₂O
 4.111 mg Substanz: 0.158 ml N₂ bei 27.0° C und 728.5 Torr
 13.46 mg Substanz: 12.35 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
 C₁₄H₁₅NO₂S₃ (325.47)

Ber.: 51.66 % C	4.65 % H	4.30 % N	29.56 % S
Gef.: 50.83 % C	4.48 % H	4.19 % N	29.42 % S

Phthalimidomethyl-propyl-trithiokohlensäure-ester (60b)

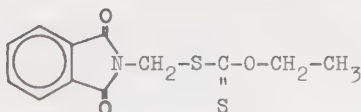


Aus 19.5 g Phthalimido-chlormethan und 20 g Kalium-propyl-trithiokarbonat wie vorstehend beschrieben. Ausbeute: 21 g (68 % der Theorie); gelbe Kristalle vom Schmp. 73-74° C (Äthanol).

5.377 mg Substanz: 10.046 mg CO₂ 1.965 mg H₂O
 4.617 mg Substanz: 0.201 ml N₂ bei 32.1° C und 731.5 Torr
 10.45 mg Substanz: 9.55 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
 C₁₃H₁₃NO₂S₃ (311.45)

Ber.: 50.14 % C	4.21 % H	4.50 % N	30.89 % S
Gef.: 50.98 % C	4.09 % H	4.68 % N	29.30 % S

Phthalimidomethyl-äthylxanthogensäure-ester (60e)



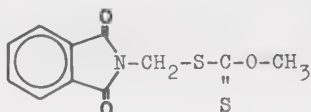
5.9 g Phthalimido-chlormethan werden in frisch destilliertem Acetonitril gelöst, und mit einer Lösung von 4.8 g Kalium-äthylxanthogenat, ebenfalls in Acetonitril, versetzt. Man erwärmt vorsichtig auf dem Wasserbad, wobei sich Kaliumchlorid abscheidet. Es wird filtriert und das Acetonitril im Vakuum bei wenig erhöhter Temperatur abgezogen. Die zurückbleibenden Kristalle werden aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 6 g (71 % der Theorie); farblose Kristalle vom Schmp. 95-96° C (Ligroin).

3.644 mg Substanz: 6.842 mg CO₂ 1.300 mg H₂O
 4.565 mg Substanz: 0.208 ml N₂ bei 27.0° C und 723 Torr
 5.91 mg Substanz: 4.18 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
 C₁₂H₁₁NO₃S₂ (281.35)

Ber.: 51.23 % C	3.94 % H	4.98 % N	22.79 % S
Gef.: 51.24 % C	3.99 % H	4.93 % N	22.67 % S

Phthalimidomethyl-methylxanthogensäure-ester (60d)



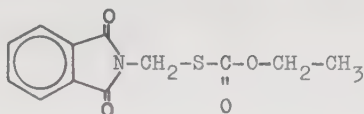
Aus 5.9 g Phthalimido-chlormethan und 4.5 g Kalium-methylxanthogenat wie vorstehend beschrieben.

Ausbeute: 4.8 g (59 % der Theorie); weiße Kristalle vom Schmp. 93-94° C (Äthanol).

4.004 mg Substanz: 7.305 mg CO₂ 1.232 mg H₂O
 3.577 mg Substanz: 0.171 ml N₂ bei 32.2° C und 731.5 Torr
 9.44 mg Substanz: 6.95 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
 C₁₁H₉NO₃S₂ (267.33)

Ber.: 49.42 % C	3.39 % H	5.24 % N	23.99 % S
Gef.: 49.79 % C	3.44 % H	5.14 % N	23.61 % S

S-Phthalimidomethyl-O-äthyl-monothiokohlensäure-ester (60f)



Aus 4.5 g Phthalimido-chlormethan und 3.5 g Kalium-äthyl-monothiokarbonat wie S. 107 beschrieben.

Ausbeute: 3.8 g (62 % der Theorie); farbloses hygroskopisches Pulver vom Schmp. 87-88° C.

4.641 mg Substanz: 9.212 mg CO₂ 1.755 mg H₂O

4.471 mg Substanz: 0.221 ml N₂ bei 26.8° C und 728.5 Torr

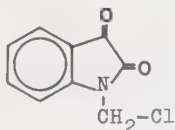
16.26 mg Substanz: 6.25 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₂H₁₁NO₄S (265.29)

Ber.: 54.33 % C 4.18 % H 5.28 % N 12.09 % S

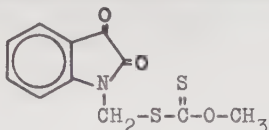
Gef.: 54.17 % C 4.23 % H 5.40 % N 12.32 % S

N-Chlormethyl-isatin (56)



10 g N-Oxymethyl-isatin⁴⁹⁾ werden in 50 ml absolutem Äther suspendiert und vorsichtig mit 10 g Phosphorpentachlorid versetzt. Beim Schütteln tritt heftige Reaktion ein. Anschließend wird 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und dann in einer Eis/Kochsalzmischung gekühlt. Es wird mit Eiswasser versetzt, und der Niederschlag

(Isatino-N-methyl)-methylxanthogensäure-ester (59b)



Aus 2.0 g N-Chlormethyl-isatin und 1.5 g Kalium-methylxanthogenat wie vorstehend beschrieben.

Rote Nadeln vom Schmp. 102 - 03° C (Äthanol).

Ausbeute: 2.1 g (79 % der Theorie)

5.709 mg Substanz: 10.380 mg CO₂ 1.734 mg H₂O

3.775 mg Substanz: 0.182 ml N₂ bei 26.6° C und 729 Torr

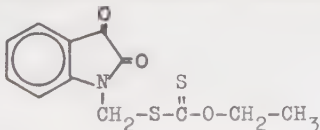
9.85 mg Substanz: 7.45 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₁H₉NO₃S₂ (267.33)

Ber.: 49.42 % C	3.39 % H	5.24 % N	23.99 % S
-----------------	----------	----------	-----------

Gef.: 49.62 % C	3.40 % H	5.26 % N	24.24 % S
-----------------	----------	----------	-----------

(Isatino-N-methyl)-äthylxanthogensäure-ester (59c)



Aus 2.0 g N-Chlormethyl-isatin und 1.7 g Kalium-äthylxanthogenat wie vorstehend beschrieben.

Granatroten Kristalle vom Schmp. 104-105° C (Äthanol)

Ausbeute: 2.2 g (79 % der Theorie)

5.929 mg Substanz: 10.992 mg CO₂ 2.073 mg H₂O

5.853 mg Substanz: 0,260 ml N₂ bei 24,4° C und 729 Torr

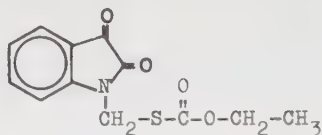
10.01 mg Substanz: 7.00 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₂H₁₁NO₃S₂ (281.35)

Ber.: 51.23 % C	3.94 % H	4.98 % N	22.79 % S
-----------------	----------	----------	-----------

Gef.: 50.59 % C	3.91 % H	4.89 % N	22.42 % S
-----------------	----------	----------	-----------

S-(Isatino-N-methyl)-O-äthyl-monothiokohlensäure-ester (59d)



Aus 2.0 g N-Chlormethyl-isatin und 1.5 g Kalium-äthyl-monothiokarbonat wie vorstehend beschrieben.

Ausbeute: 1.5 g (57 % der Theorie); glitzernde gelbe Schuppen. Schmp. 91-92° C (Äthanol)

4.238 mg Substanz: 8.359 mg CO₂ 1.577 mg H₂O

3.057 mg Substanz: 0.143 ml N₂ bei 26.4° C und 729.5 Torr

10.85 mg Substanz: 4.25 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

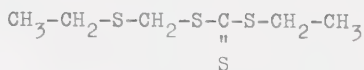
C₁₂H₁₁NO₄S (265.29)

Ber.: 54.33 % C	4.18 % H	5.28 % N	12.09 % S
-----------------	----------	----------	-----------

Gef.: 53.82 % C	4.16 % H	5.12 % N	12.56 % S
-----------------	----------	----------	-----------

2.0.4.

Äthylmercaptomethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester (46)



18 g Kalium-äthyl-trithiokarbonat werden in 50 ml Äther suspendiert und in einer Kältemischung auf etwa -30° C abgekühlt. Dann gibt man unter gutem Rühren eine Mischung von 10 g Chlormethyl-äthyl-sulfid⁵¹⁾ und 10 ml Äther langsam dazu. Unter Rühren läßt man auf Zimmertemperatur erwärmen, wobei Reaktion eintritt. Es wird vom gebildeten

Kaliumchlorid abfiltriert, das Filtrat im Vakuum bei Zimmertemperatur vom Äther befreit, und der ölige Rückstand im Feinvakuum fraktioniert.

Orangegelbes, widerlich riechendes Öl vom Sdp._{0.01} = 116-18°C

$$n_D^{15} = 1.6503$$

Ausbeute: 16 g (76 % der Theorie)

6.353 mg Substanz: 8.044 mg CO₂ 3.300 mg H₂O

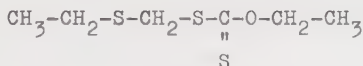
8.90 mg Substanz: 16.60 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₆H₁₂S₄ (212.42)

Ber.: 33.92 % C 5.70 % H 60.38 % S

Gef.: 34.55 % C 5.81 % H 59.79 % S

Äthylmercaptomethyl-äthylxanthogensäure-ester (50)



Aus 16 g Kalium-äthylxanthogenat und 10 g Chlormethyl-äthyl-sulfid wie vorstehend beschrieben.

Gelbes, widerlich riechendes Öl vom Sdp._{0.01} = 72-74°C

$$n_D^{20} = 1.5748$$

Ausbeute: 14 g (72 % der Theorie)

5.951 mg Substanz: 8.132 mg CO₂ 3.342 mg H₂O

7.60 mg Substanz: 11.50 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

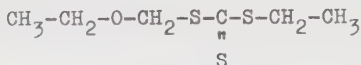
C₆H₁₂OS₃ (196.35)

Ber.: 36.70 % C 6.16 % H 49.10 % S

Gef.: 37.29 % C 6.28 % H 48.51 % S

2.0.5.

Äthoxymethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester (47)



Aus 18 g Kalium-äthyl-trithiokarbonat und 10 g Chlormethyl-äthyl-äther⁵²⁾ bei -15°C wie vorstehend beschrieben.
 Orangegelbes, widerlich riechendes Öl vom Sdp._{0,01} = $82-84^\circ\text{C}$
 $n_D^{22} = 1.6053$

Ausbeute: 15 g (77 % der Theorie)

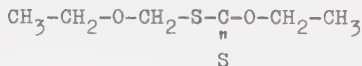
5.339 mg Substanz: 7.242 mg CO₂ 2.890 mg H₂O

13.75 mg Substanz: 20.30 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
 C₆H₁₂OS₃ (196.35)

Ber.: 36.70 % C 6.16 % H 49.10 % S

Gef.: 37.02 % C 6.06 % H 49.33 % S

Äthoxymethyl-äthylxanthogensäure-ester (51)



Aus 16 g Kalium-äthylxanthogenat und 10 g Chlormethyl-äthyl-äther bei -15°C wie vorstehend beschrieben.
 Gelbes, widerlich riechendes Öl vom Sdp._{0,01} = $52-55^\circ\text{C}$
 $n_D^{20} = 1.5290$

Ausbeute: 16 g (89 % der Theorie)

4.690 mg Substanz: 6.913 mg CO₂ 2.818 mg H₂O

13,38 mg Substanz: 14.40 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

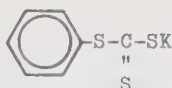
$C_6H_{12}O_2S_2$ (180.29)

Ber.: 39.97 % C	6.71 % H	35.57 % S
Gef.: 40.22 % C	6.72 % H	35.50 % S

2.A.1.

Versuche zur Darstellung aromatischer Trithiokohlensäure-
halbester-salze.

Kalium-phenyl-trithiokarbonat (63a)



- Entsprechend der Vorschrift von Zmudziński⁵³⁾ werden zu einer Lösung von 12 g KOH in 12 g Wasser 22 g Thiophenol gegeben und bis zur klaren Lösung gerührt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur werden langsam 30 ml Schwefelkohlenstoff zugegeben, wobei sich die Mischung erwärmt. Nach dem Stehen über Nacht wird in 200 ml Aceton gegossen. Dazu gibt man solange eine Mischung von gleichen Teilen Toluol und Tetrachlorkohlenstoff, bis die Kristallabscheidung vollständig ist. Die Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum über Phosphor-pentoxid bei 40° C getrocknet.

58.6 mg Substanz: 3.94 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

$C_7H_5KS_3$ (224.4) Ber.: 14.3 % S^- (Kalium-phenyl-trithio-
karbonat)

C_6H_5KS (148.3) Ber.: 21.6 % S^- (Kalium-thiophenolat)
Gef.: 21.5 % S^-

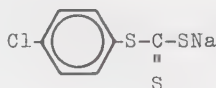
2. 18 g Thiophenol werden in einer Lösung von 9.0 g KOH in absolutem Äthanol vorsichtig mit 10 ml Schwefelkohlenstoff versetzt. Dabei tritt Erwärmung und Gelbbraunfärbung auf, aber keine Abscheidung eines Salzes. Dieses wird durch Entfernen des Äthanols im Vakuum erhalten und im Vakuum über Phosphorpentoxid bei Zimmertemperatur getrocknet.

75.0 mg Substanz: 4.91 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

$C_7H_5KS_3$ (224.4) Ber.: 14.3 % S^- (Kalium-phenyl-trithio-
karbonat)

C_6H_5KS (148.3) Ber.: 21.6 % S^- (Kalium-thiophenolat)
Gef.: 21.0 % S^-

Natrium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat (63c)



14.5 g p-Chlorthiophenol werden in 150 ml trockenem Benzol gelöst und mit 2.5 g Natrium unter Rühren am Rückflußkühler erwärmt, bis das Natrium verschwunden ist, und sich eine weiße Suspension gebildet hat. Zu dieser wird nach dem Abkühlen CS_2 im Überschuß (40 ml) gegeben und weitergerührt, bis die Mischung intensiv gelb gefärbt ist. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Da er sich dabei laufend von gelb nach weiß entfärbt, wird nach kurzem Trocknen eine Probe entnommen und titriert.

85.2 mg Substanz: 4.0 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

Gef.: 15.0 % S^-

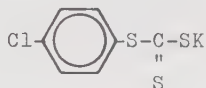
Nach zweitägigem weiteren Trocknen wird nochmals titriert.

93.6 mg Substanz: 5.6 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

$C_7H_4ClNaS_3$ (242.8) Ber.: 13.2 % S^- (Natrium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat)

C_6H_4ClNaS (166.6) Ber.: 19.2 % S^- (Natrium-p-chlorthio-phenolat)
Gef.: 19.1 % S^-

Kalium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat (63c)



5 g KOH werden in 50 ml Äthanol gelöst, 10 g p-Chlorthiophenol zugesetzt, und zu der klaren Lösung langsam 10 ml Schwefelkohlenstoff hinzugefügt. Dabei tritt Erwärmung auf, und die Mischung färbt sich gelbbraun.

Beim Abkühlen in einer Eis/Kochsalzmischung scheiden sich gelbe Kristalle ab. Diese werden abfiltriert und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

34.6 mg Substanz: 1.64 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

$C_7H_4ClKS_3$ (258.8) Ber.: 12.4 % S^- (Kalium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat)

C_6H_4ClKS (182.7) Ber.: 17.5 % S^- (Kalium-p-chlorthio-phenolat)
Gef.: 15.2 % S^-

Das Filtrat wird im Vakuum bei nur wenig erhöhter Temperatur zur Trockne eingedampft. Die abgeschiedenen Kristalle werden im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

605.4 mg Substanz: 24.5 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

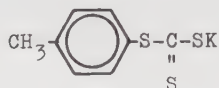
Gef.: 12.9 % S^-

Nach zweitägigem weiteren Trocknen wird nochmals titriert.

245.1 mg Substanz: 13.4 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

Gef.: 17.5 % S^- .

Kalium-p-tolyl-trithiokarbonat (63b)



5 g KOH werden in 50 ml Äthanol gelöst, und 9 g p-Thio-kresol hinzugefügt. Zu der klaren Lösung werden langsam 8 ml CS₂ getropft, wobei Erwärmung eintritt aber keine feste Abscheidung. Der Alkohol wird im Vakuum bei wenig erhöhter Temperatur abgezogen, und der feste Rückstand im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

280.3 mg Substanz: 14.8 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

C₈H₇KS₃ (238.4) Ber.: 13.4 % S⁻ (Kalium-p-tolyl-trithiokarbonat)

C₇H₇KS (162.3) Ber.: 19.7 % S⁻ (Kalium-p-methylthio-Gef.: 16.9 % S⁻ phenolat)

Nach zweitägigem weiteren Trocknen wird nochmals titriert.

182.8 mg Substanz: 10.3 ml 0.1n Jodlösung (Stärke)

Gef.: 18.0 % S⁻.

2.A.2.

Umsetzung von Kalium-phenyl-trithiokarbonat (63a) mit N-Chlormethyl-diäthylamin

14 g Kaliumthiophenolat (65a) werden in 150 ml trockenem Benzol suspendiert, und mit einem Überschuß von Schwefelkohlenstoff gerührt, bis die Mischung intensiv gelb gefärbt ist. Sodann wird das aus 30 ml Bis-diäthylaminomethan durch Spaltung mit Acetylchlorid erhaltene N-Chlormethyl-diäthylamin zugegeben und noch zwanzig Minuten lang gerührt, wonach die Umsetzung meistens beendet ist, was an der Kaliumchlorid-Abscheidung erkenntlich ist.

Man filtriert schnell vom Kaliumchlorid ab, und zieht das Benzol im Vakuum bei wenig erhöhter Temperatur ab. Der gelbe ölige Rückstand wird der Destillation im Feinvakuum (0.05 Torr) unterworfen, wobei zwischen 20 und 45° C eine farblose Flüssigkeit übergeht. Diese wird nochmals destilliert.

Sdp.₁₂ = 129-130° C Ausbeute: 14.8 g (76 % der Theorie)
(Phenyl-diäthylaminomethyl-sulfid⁵⁶)

In der Kältefalle der Feinvakuumdestillation werden 7 ml (92 %) Schwefelkohlenstoff isoliert.

Umsetzung von Kalium-p-tolyl-trithiokarbonat (63b)
mit N-Chlormethyl-morpholin

14 g Kalium-p-methyl-thiophenolat (65b) werden in 100 ml Benzol suspendiert. Dazu werden 50 ml Schwefelkohlenstoff gegeben und unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, bis die Suspension gleichmäßig tief gelb gefärbt ist. Sodann wird das aus 15 ml Bis-morpholino-methan durch Spaltung mit Acetylchlorid erhaltene und unter Stickstoff getrocknete N-Chlormethyl-morpholin dazugegeben und gerührt bis die Reaktion beendet ist. Dieses wird an einer Gelbfärbung der Lösung und Abscheidung von Kaliumchlorid erkannt und ist nach etwa 3 Stunden der Fall. Es wird schnell vom Kaliumchlorid abfiltriert, das Benzol bei etwa 30° C im Vakuum abgezogen und der gelbe ölige Rückstand im Feinvakuum (0.01 Torr) destilliert. Nach zweimaligem Destillieren erhält man 12 g Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid⁵⁶) (62 % der Theorie) farbloses Öl von unangenehmem Geruch.

Sdp._{0.01} = 106-108° C n_D²⁰ = 1.5731

5.289 mg Substanz: 0.309 ml N₂ bei 26.6° C und 728.5 Torr

14.70 mg Substanz: 6.50 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₂H₁₇NOS (223.34)

Ber.: 6.27 % N 14.36 % S Gef.: 6.38 % N 14.18 % S

In der Kältefalle der ersten Destillation werden etwa

5 ml CS₂ aufgefangen.

Umsetzung von Kalium-p-tolyl-trithiokarbonat (63b)
mit N-Chlormethyl-diäthylamin

23 g Kalium-p-methyl-thiophenolat (65b) werden in wasserfreiem Acetonitril mit 15 ml Schwefelkohlenstoff versetzt und bis zur klaren Lösung gerührt. Dann wird das aus 20 ml Bis-diäthylamino-methan durch Spaltung mit Acetylchlorid erhaltene N-Chlormethyl-diäthylamin zugefügt und etwa 15 Minuten weitergerührt. Das ausgeschiedene Kaliumchlorid wird abfiltriert, das Acetonitril im Vakuum bei 20-30° C entfernt, der Rückstand mit Xylol aufgenommen, filtriert, und das Filtrat im Vakuum vom Xylol befreit. Der ölige Rückstand wird im Feinvakuum fraktioniert.

Farbloses Öl vom Sdp._{0.02} = 79-82° C

$n_D^{20} = 1.5486$

Ausbeute: 16 g (77 % der Theorie) Diäthylaminomethyl-p-tolyl-sulfid⁵⁶).

In der Kältefalle der Destillation werden 7 ml (92 % der Theorie) Schwefelkohlenstoff aufgefangen.

Umsetzung von Kalium-p-chlor-trithiokarbonat (63c)
mit N-Chlormethyl-diäthylamin

20 g Kalium-p-chlor-thiophenolat (65c) werden wie vorstehend beschrieben umgesetzt.

Farbloses Öl vom Sdp._{0.01} = 84-85° C

$n_D^{20} = 1.5656$

Ausbeute: 17 g (74 % der Theorie) Diäthylaminomethyl-p-chlor-phenyl-sulfid⁵⁶).

In der Kältefalle der Destillation werden 8 ml Schwefelkohlenstoff isoliert.

Umsetzung von Kalium-p-chlorphenyl-trithiokarbonat (63c)
mit N-Chlormethyl-morpholin

13 g p-Chlorthiophenol-Kalium (65c) werden in 100 ml absolutem Benzol suspendiert und mit 25 ml Schwefelkohlenstoff versetzt. Man rührt bis die Suspension gleichmäßig gelb gefärbt ist. Dann wird das aus 15 ml Bis-morpholino-methan durch Spaltung mit 8 ml Acetylchlorid erhaltene N-Chlormethyl-morpholin hinzugegeben und noch 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Es wird vom gebildeten Kaliumchlorid abfiltriert, das Benzol im Vakuum bei 30° C abgezogen, und der gelbe, ölige Rückstand im Feinvakuum destilliert. Die zwischen 125 und 130° C (0.02 Torr) übergehende Fraktion (etwa 15 g) wird nochmals destilliert.

Hellgelbes Öl vom Sdp._{0.01} = 110-112° C, welches in der Vorlage zu weißen Kristallen erstarrt. Schmp. 52-54° C. Ausbeute: 12 g (69 % der Theorie) Morpholinomethyl-p-chlorphenyl-sulfid⁵⁶).

5.635 mg Substanz: 10.876 mg CO₂ 2.848 mg H₂O
3.357 mg Substanz: 0.170 ml N₂ bei 28.7° C und 743.5 Torr
21.80 mg Substanz: 9.13 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung
C₁₁H₁₄ClNOS (243.76)

Ber.: 54.20 % C 5.79 % H 5.75 % N 13.15 % S

Gef.: 54.67 % C 5.66 % H 5.60 % N 13.43 % S

In der Kältefalle der ersten Destillation wurden 5 ml CS₂ isoliert.

Umsetzung von Triäthylammonium-p-tolyl-trithiokarbonat
mit N-Chlormethyl-morpholin

12.4 g p-Thiokresol werden in wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 10 g Triäthylamin unter Rühren versetzt. Anschließend werden 7.6 g Schwefelkohlenstoff langsam zugegeben, wobei sich die Lösung erwärmt und rötlich-braun färbt. Nach einer viertel Stunde wird das aus

18.6 g Bis-morpholino-methan durch Spaltung mit 7.8 g Acetylchlorid erhaltene N-Chlormethyl-morpholin zugeben und weitergerührt. Nach kurzer Zeit färbt sich die Mischung gelb, und ein farbloser Niederschlag entsteht. Dieser wird abfiltriert (Triäthylammoniumchlorid) und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Dabei scheidet sich weiteres Triäthylammoniumchlorid ab. Es wird mit Benzol geschüttelt, filtriert, und das Benzol im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wird der Destillation im Feinvakuum unterworfen.

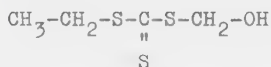
Ausbeute: 17 g (76 % der Theorie) Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid⁵⁶).

Klares Öl vom Sdp. $0.01 = 105-107^{\circ} \text{ C}$ $n_D^{22} = 1.5739$

In der Kältefalle der Destillation werden etwa 6 ml Schwefelkohlenstoff gefunden.

2.B.1.

Hydroxymethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester (42a)



17.6 g Kalium-äthyl-trithiokarbonat werden in 32 ml Formaldehydlösung gelöst und auf 0° C abgekühlt. Dann gibt man unter Rühren langsam eine eiskalte Mischung von 3 ml konzentrierter Schwefelsäure und 10 ml Wasser tropfenweise hinzu. Man rührt noch eine halbe Stunde weiter, äthert 3x aus (100, 70, 70 ml), trocknet die vereinigten Extrakte über geglühtem Natriumsulfat, entfernt den Äther im Vakuum bei 20° C , und befreit den Rückstand durch Rühren im Feinvakuum (0.01 Torr) zwei Stunden von flüchtigen Anteilen., Orange gelbes, widerlich riechendes Öl.

Ausbeute: 16 g (95 % der Theorie)

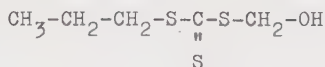
3.523 mg Substanz: 3.827 mg CO₂ 1.506 mg H₂O
C₄H₈OS₃ (168.3)

Ber.: 28.84 % C 4.76 % H

Gef.: 29.59 % C 4.78 % H

Bei der Destillation (0.01 oder 12 Torr) zersetzt sich die Substanz, wobei neben höher siedenden Produkten Schwefelkohlenstoff und Äthylmercaptan nachgewiesen werden können.

Hydroxymethyl-propyl-trithiokohlensäure-ester (42b)



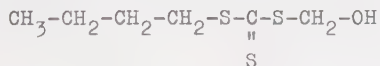
Aus 48 g Kalium-n-propyl-trithiokarbonat, 80 ml Formaldehydlösung, 7.5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 25 ml Wasser wie vorstehend beschrieben.

Orangegelbes, widerlich riechendes Öl.

$n_D^{20} = 1.5518$ C₅H₁₀OS₃ (182.33)

Ausbeute: 36 g (79 % der Theorie)

Hydroxymethyl-butyl-trithiokohlensäure-ester (42c)



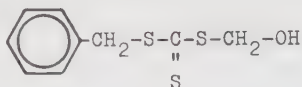
Aus 50 g Kalium-butyl-trithiokarbonat, 80 ml Formaldehydlösung, 7.5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 25 ml Wasser wie vorstehend beschrieben.

Orangegelbes, widerlich riechendes Öl.

$n_D^{20} = 1.5184$ C₆H₁₂OS₃ (196.35)

Ausbeute: 44 g (92 % der Theorie)

Hydroxymethyl-benzyl-trithiokohlensäure-ester (42d)



Aus 23 g Kalium-benzyl-trithiokarbonat, 33 ml Formaldehyd-lösung, 3 ml konzentrierter Schwefelsäure und 10 ml Wasser wie vorstehend beschrieben.

Gelbes, widerlich riechendes Öl, welches nach einigem Stehen und bei der Destillation Zersetzung erleidet.

Ausbeute: 19.5 (85 % der Theorie)

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}_3$ (230.37)

Umsetzung von Hydroxymethyl-äthyl-trithiokohlensäure-ester (42a) mit Diäthylamin bzw. Morpholin

8 g (42a) werden in 50 ml absolutem Äther gelöst, mit etwas geglähtem Natriumsulfat versetzt und auf -20°C abgekühlt. Dann gibt man sehr langsam tropfenweise eine Lösung von 3.6 g Diäthylamin in 30 ml absolutem Äther zu, wobei sich die Reaktionsmischung nicht erwärmen darf. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine halbe Stunde weiter, filtriert, zieht den Äther im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur ab, und befreit den öligen Rückstand durch Rühren im Feinvakuum (0.01 mm) eine halbe Stunde lang von flüchtigen Anteilen.

Ausbeute: 9 g (82 % der Theorie) gelbes, widerlich riechendes Öl (Diäthylaminomethyl-äthyltrithiokohlensäure-ester (43e)).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NS}_3$ (223.42)

Bei der Destillation im Feinvakuum erhält man 6 g (81 % der Theorie) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. $0.01 = 30-32^\circ\text{C}$ (Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid).

In der Kältefalle werden etwa 3 ml Schwefelkohlenstoff isoliert. Die durch Destillation erhaltene Substanz ist mit auf anderem Wege³⁹⁾ hergestellten Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid identisch.

Führt man die Umsetzung wie oben beschrieben, jedoch mit Morpholin und bei 0° C durch, und läßt das Morpholin schnell zutropfen, so erhält man nach dem Filtrieren und Abziehen des Äthers neben einem gelben Öl farblose Kristalle. Diese zeigen nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Ligroin einen Schmp. von 115-17° C und können als aminomethyliertes Dithiocarbamid-säure-derivat (8a) identifiziert werden.

4.011 mg Substanz: 0.385 ml N₂ bei 25° C und 725 Torr

7.78 mg Substanz: 5.85 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₀H₁₈N₂O₂S₂ (262.40)

Ber.: 10.68 % N 24.44 % S

Gef.: 10.49 % N 24.11 % S

Die erhaltene Substanz ist unter der Bezeichnung 4-Morpholinocarbo-dithiosäure-morpholinomethylester in einem Patent beschrieben⁶⁷⁾.

Bei der Destillation des öligen Rückstandes im Vakuum wurde neben Äthylmercaptan, Schwefelkohlenstoff und Formaldehyd, die in der Kältefalle nachgewiesen werden konnten, Morpholinomethyl-äthyl-sulfid (24b) vgl. S.103, erhalten.

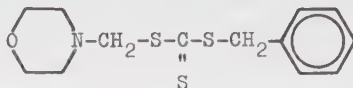
Umsetzung von (43b) mit Morpholin (S. 65)

12 g frisch hergestelltes (43b) wurde in 50 ml Äthanol unter Rühren langsam mit 8.7 g Morpholin in Äthanol versetzt. Dabei trat sofort heftige Reaktion ein, und ein fester Niederschlag bildete sich. Außerdem trat starker Geruch nach Äthylmercaptan auf. Nach beendeter Reaktion wurde der Niederschlag auf einer Fritte gesammelt, aus Essigester/Ligroin umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. Schmp. 116-17° C.

67) A.L.Fenner u. N.E.Scarle US Pat. 2 411 253 vom 19.11.1946 vgl. C.A. 41, P1805d

Im Mischschmelzpunkt mit authentischem Material (Darstellung aus Bis-morpholino-methan und Schwefelkohlenstoff³⁾⁴⁾⁵⁾) zeigt die Substanz keine Depression.

Morpholinomethyl-benzyl-trithiokohlensäure-ester (43c)



11.5 g Hydroxymethyl-benzyl-trithiokohlensäure-ester (42d) werden in 100 ml absolutem Äther gelöst, auf -20° C gekühlt, mit etwas geglühtem Natriumsulfat versetzt und gut gerührt. Dazu läßt man sehr langsam 5 ml Morpholin in 30 ml absolutem Äther zutropfen. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine halbe Stunde weiter, filtriert das Natriumsulfat ab, entfernt den Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur, und befreit den Rückstand durch Rühren im Feinvakuum (0.01 Torr) von flüchtigen Anteilen.

Gelbes, widerlich riechendes Öl.

$$n_D^{20} = 1.5622$$

Ausbeute: 12.6 g (84 % der Theorie)

4 74.7 mg Substanz: 15.8 ml 0.1n HCl^{x)}

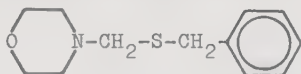
$C_{13}H_{17}NOS_3$ (299.5)

Ber.: 4.7 % N

Gef.: 4.67 % N

x) vgl. Anmerkung S.84

Morpholinomethyl-benzyl-sulfid (24c)



Die Destillation von (43c) im Feinvakuum liefert ein leicht gelbliches Öl von unangenehmem Geruch.

Sdp._{0.02} = 103-05° C

3.895 mg Substanz: 9.004 mg CO₂ 2.639 mg H₂O

4.757 mg Substanz: 0.282 ml N₂ bei 29.0° C und 731.5 Torr

13.08 mg Substanz: 6.02 ml 0.01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₂H₁₇NOS (223.4)

Ber.: 64.59 % C 7.67 % H 6.27 % N 14.34 % S

Gef.: 64.12 % C 7.58 % H 6.44 % N 14.76 % S

3.0.

Umsetzung von Aminalen mit Kohlenoxysulfid

18 ml Bis-piperidino-methan (41a) werden in 100 ml absolutem Äthanol gelöst. In die Lösung werden bei -10° C unter Rühren etwa 10 g Kohlenoxysulfid⁵⁹⁾ eingeleitet. Dann läßt man auf Zimmertemperatur erwärmen, zieht das Äthanol im Vakuum bei 20° C ab, und unterwirft den gelblichen, widerlich riechenden Rückstand der Destillation im Feinvakuum.

Sdp._{0.02} = 63-65° C (Bis-piperidino-methan).

In einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden in 40 ml Bis-diäthylamino-methan (41b) in 200 ml absolutem Äther etwa 20 g Kohlenoxysulfid⁵⁹⁾ unter Kühlung auf 0° C eingeleitet. Dann wird der Äther im Vakuum abgezogen, wobei ein hellgelbes, widerlich riechendes Öl zurückbleibt. Dieses wird im Vakuum bei 12 Torr

destilliert, wobei das COS wieder abspaltet, und das eingesetzte Aminoal zurückgewonnen wird. Sdp.₁₂ = 65-68°C.

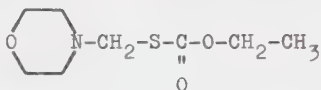
Umsetzung von Äthoxymethyl-morpholin mit Kohlenoxysulfid

In 15 ml Äthoxymethyl-morpholin⁶⁵⁾ in 150 ml absolutem Äther werden bei 0°C etwa 10 g Kohlenoxysulfid⁵⁹⁾ eingeleitet. Man läßt auf Zimmertemperatur erwärmen, zieht den Äther im Vakuum bei 20°C ab, und destilliert den Rückstand im Feinvakuum.

Sdp.₃ = 48-50°C, (Äthoxymethyl-morpholin).

3.A.

S-Morpholinomethyl-O-äthyl-monothiokohlenensäure-ester(73)



15 g Bender'sches Salz⁶¹⁾ werden in wasserfreiem Ligroin suspendiert. Dazu wird das aus 18 ml Bis-morpholinomethan durch Spaltung mit 9 ml Acetylchlorid erhaltene N-Chlormethyl-morpholin gegeben und unter vorsichtigem Erwärmen auf etwa 40°C 3 Stunden lang gerührt. Dann wird vom gebildeten Kaliumchlorid abfiltriert, das Ligroin im Vakuum bei höchstens 30°C abgezogen, und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 8 g (39 % der Theorie); hellgelbes Öl vom Sdp._{0.02} = 75-77°C

$n_D^{20} = 1.5024$

2.243 mg Substanz: 3.842 mg CO₂ 1.460 mg H₂O
 3.561 mg Substanz: 0.250 ml N₂ bei 28.6° C und 734 Torr

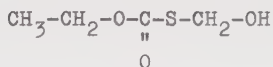
C₈H₁₅NO₃S (205.3)

Ber.: 46.80 % C 7.37 % H 6.83 % N

Gef.: 46.67 % C 7.24 % H 6.67 % N

3.B.

Versuch zur Darstellung des S-Hydroxymethyl-O-äthyl-
monothiokohlensäure-esters (74)



15 g Bender'sches Salz⁶¹⁾ wurden in 31 ml Formaldehyd-
 lösung gelöst und auf 0° C abgekühlt. Dann wurden trop-
 fenweise 13 ml einer eiskalten Mischung von 15 ml kon-
 zentrierter Schwefelsäure und 50 ml Wasser zugegeben,
 wobei eine heftige Gasentwicklung beobachtet wurde.
 Nach Beendigung des Zutropfens konnte durch Extraktion
 mit Äther keine Substanz isoliert werden. Das Bender'sche
 Salz hatte sich zersetzt.

Lebenslauf

Am 22. Mai 1939 wurde ich, Hans-Hartwig Otto, als Sohn des jetzigen Oberstudiendirektors Bernhard Otto und seiner Ehefrau Erika geb. Riediger in Münster/Westf. geboren. Von 1945 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Lüdenscheid und Herford, anschließend bis zur mittleren Reife das altsprachliche Friedrichs-Gymnasium Herford. 1958 bestand ich am mathematisch-naturw. Ravensberger Gymnasium Herford die Reifeprüfung. Nach zweijähriger Lehrzeit als Apothekerpraktikant in der Arminius-Apotheke in Herford legte ich im April 1960 beim Regierungspräsidenten in Detmold die pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1960 begann ich an der Philipps-Universität Marburg das Studium der Pharmazie. 1961 wechselte ich für ein Semester an die Freie Universität Berlin, um vom Wintersemester 1961/62 an in Marburg weiter zu studieren. Nach bestandener Staatsprüfung im April 1963 und Teilnahme am physikalisch-chemischen Praktikum und am anorganischen und organischen Praktikum für Fortgeschrittene im SS 1963 begann ich im November 1963 die vorliegende Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität. Im Jahre 1964 erhielt ich von der Stiftung Volkswagenwerk ein Promotionsstipendium, und seit Oktober 1964 verwaltete ich eine wissenschaftliche Assistentenstelle. Die Bestallung als Apotheker habe ich seit dem 1.5.1964. Im Oktober 1963 heiratete ich die Kandidatin der Pharmazie Mechthilde Baucks aus Achersleben.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Dimroth, Drawert, Hafner, Hänsel, Kautsky, Kirmse, Kreutzkamp, Kuhn, Mahr, Musso, G.Schenck, Schmid, M.Schmidt, R.Schmitz, Siegert, Starke, von Stosch, Stransky, Walcher.

